

Contribution à l'étude histophysiologique normale et expérimentale de la cellule hépatique chez la souris

(Travail du laboratoire d'Histologie
de la Faculté de Médecine de Lyon — Professeur R. Noël)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 9 Avril 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DROUIN Michel

Né le 20 Novembre 1925, à Longny-au-Perche (Orne)

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

—
1954

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE
NORMALE ET EXPÉRIMENTALE
DE LA CELLULE HÉPATIQUE CHEZ LA SOURIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude histophysiologique normale et expérimentale de la cellule hépatique chez la souris

(Travail du laboratoire d'Histologie
de la Faculté de Médecine de Lyon — Professeur R. Noël)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 9 Avril 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DROUIN Michel

Né le 20 Novembre 1925, à Longny-au-Perche (Orne)

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

—
1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. J. LEPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATE

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LÉRICHE, MOURIQUAND

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	REBATTU
Clinique urologique.....	TIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUPOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SÉDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POILLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Somatologie	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age..	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Physiologie	HERMANN
Anatomie Pathologique.....	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie..	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBRON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique	REVOL
Médecine Légale et Déontologie.....	BOURRET
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène	SOHIER
Biologie Médicale	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Botanique et Cryptogamie	NETIEN



Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique....	BANSSILLON	Pharmacie et Pharmacol.	DREVON
-----------------	------------	-------------------------	--------

Professeur (à titre personnel)

Chimie organ. et toxicol.	RADINAND
---------------------------	----------

Maîtres de conférences — Agrégés

Physique biologique ...	BERGER	Bactériologie	BERTOYE A.
Parasitologie	COUDERT	Physiologie	CHATONNET
Parasitologie.....	ROMAN	Physiologie	CIER
Histologie	TUSQUES	Biochimie médicale	CREYSSEL R.

Agrégés en exercice

Pathologie médicale ...	BRUN	Orthopédie	MARION J.
Pathologie médicale	GIRARD M.	Obstétrique	BROCHIER
Pathologie médicale ...	GIRARD P.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	JEUNE	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale ...	VACHON	Anatomie pathologique.....	GUICHARD A.
Pathologie médicale	GALY	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale	GONIN	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	BÉRARD	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	LABRY	Oto-Rhino-Laryngologie.....	MAYOUX
Pathologie chirurgicale.....	TRILLAT A.	Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Médecine légale et médecine du travail.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY		
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		

Chargé des Fonctions d'Agrégés

Hygiène.....	BENAZET
--------------	---------

Examineurs de la Thèse

M. R. NOËL, *Président* ;

MM. J.-F. MARTIN, F. JOURDAN, J. COUDERT, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A MA FEMME ET A MON FILS

Ils savent toute l'affection que je leur porte et tout le bonheur qu'ils me donnent.

A LA MÉMOIRE DE MA CHÈRE GRAND'MÈRE

A MON GRAND'PÈRE ET A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

Ils ont contribué, par leur affection, à me faire une jeunesse heureuse, pleine de merveilleux souvenirs. C'est grâce à leurs privations que j'ai pu mener à bien ces études. Cette thèse sera pour eux la récompense la plus chère d'une vie de travail ; et pour moi le meilleur gage d'affection.

A MES BEAUX-PARENTS ET A MA BELLE-SŒUR

A TOUS LES MEMBRES
DE MA NOMBREUSE FAMILLE

A MES AMIS

Leur affection m'est chère et nécessaire pour affronter les difficultés de l'existence.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. NOËL
PROFESSEUR D'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-F. MARTIN
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. JOURDAN
PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE ET DE BIOLOGIE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CARDIOLOGIQUES DE ROYAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. COUDERT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. PICARD
PROFESSEUR D'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. TUSQUES

A MAITRE GAYET

A MES CAMARADES DE LA PROMOTION 1945
DE L'E.S.S.M.

Il y a 9 ans que, jeune étudiant en médecine, je rentrais grâce à l'amitié qu'avait bien voulu me porter le chef de T.P. d'Histologie, le D^r D. PICARD, au laboratoire de Biologie. Cette voie, dans laquelle je lui suis profondément reconnaissant de m'avoir dirigé, a été pour moi la source de bien des difficultés mais aussi de vives satisfactions

Nous avons travaillé dans la joie, avec notre maître le Professeur R. NOËL. Sa bienveillance et son indulgence ont été extrêmes envers le jeune néophyte que nous étions. L'affection qu'il nous porte est beaucoup plus que celle que l'on peut avoir pour un fils spirituel, malgré notre turbulence et les ennuis, qui sont nombreux, que nous avons pu lui causer.

Il sait que notre désir le plus cher est de lui apporter les satisfactions qu'il attend de nous. Puisse son exemple, nous servir de modèle dans notre vie scientifique.

Monsieur le Professeur J.-F. MARTIN a reporté sur nous un peu de la grande amitié qui le lie à notre Maître. C'est pour nous une grande joie de l'avoir parmi nos juges.

Nous avons toujours trouvé auprès de Monsieur le Professeur F. JOURDAN un conseiller averti. Sa haute compétence et sa grande affabilité sont pour nous très précieuses.

Monsieur le Professeur Agrégé J. COUDERT a bien voulu nous témoigner son amitié. Nous sommes heureux de l'avoir parmi nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé J. TUSQUES nous a fait bénéficier, pendant son court séjour à Lyon, de son expé-

rience et de ses connaissances. Nous avons particulièrement apprécié sa courtoisie et nous sommes heureux d'avoir mérité son amitié.

Maître GAYET nous a apporté une aide précieuse et désintéressée dans un moment difficile de notre existence. C'est pour nous un plaisir de lui dédier cette thèse en gage de reconnaissance.

Je tiens à remercier le personnel du laboratoire d'Histologie pour l'amitié et l'aide précieuse qu'il veut bien m'accorder.

INTRODUCTION

Reprenant les travaux de notre Maître, le Professeur R. NOËL, nous nous sommes proposé, dans ce travail, d'étudier les variations cytologiques et histochimiques présentées par la cellule hépatique au cours de la digestion. Nous nous sommes plus particulièrement penché sur le problème des A.R.N. (*) et, en exagérant ou réduisant certains métabolismes, soit par des moyens physiologiques, soit par des moyens médicamenteux, nous avons essayé de voir s'il existait des variations fonctionnelles dans la répartition de ces acides en rapport avec les métabolismes cellulaires.

(*) Nous utiliserons les abréviations A.R.N. et A.D.R.N. pour acide ribonucléique et acide desoxyribonucléique.

CHAPITRE PREMIER

Généralités

I. — ANIMAUX EXPÉRIMENTÉS

a) Régime alimentaire normal.

— Des souris blanches, après une diète hydrique de 18 h., ont eu un repas de ratigène pendant 1 heure ; puis toute alimentation leur a été enlevée et elles ont été sacrifiées à des stadés de digestion s'étageant de 1 heure à 48 heures.

Cette expérimentation a été réalisée pour suivre les variations fonctionnelles du lobule au cours de la digestion.

32 souris ont été ainsi expérimentées.

b) Alimentation exclusive.

Pour voir s'il n'existe pas de variations fonctionnelles particulières à chaque métabolisme, nous avons exagéré l'un de ces métabolismes en mettant nos animaux à une alimentation exclusive.

3 séries de souris ont été, après une diète hydrique de 18 h., alimentées pendant 1 heure avec du blanc d'œuf cuit pour la première série, du sucre pour la deuxième, du lard gras pour la troisième, et sacrifiées à 4 heures de digestion.

Au total, 9 animaux expérimentés.

D'autre part, cette alimentation exclusive a été poursuivie pendant 3 jours avec trois autres séries d'animaux comprenant chacune 3 souris.

c) Antithyroïdiens.

Nous avons utilisé les antithyroïdiens de la façon suivante : mélangés intimement avec du ratigène dans des proportions variables, notre expérimentation s'est prolongée dans le temps, faisant intervenir les facteurs dose de médicament et durée d'action.

— A la forte dose de 500 mg. d'antithyroïdien pour 100 gr. de ratigène, nous avons :

3 séries de souris alimentées avec les mélanges thiourée-ratigène, thiouracile-ratigène, propylthiouracile-ratigène. Cette expérimentation a duré 52 jours et les animaux ont été sacrifiés à 4 heures de digestion (4 par série — au total, 12 souris).

3 séries de souris alimentées dans les mêmes conditions que précédemment et remises, à partir du 52^e jour, au régime ratigène exclusif, pendant 15 jours. Elles ont été sacrifiées à 4 heures de digestion (2 par série — au total, 6 souris).

— A la faible dose de 100 mg. d'antithyroïdien pour 100 gr. de ratigène, nous avons :

3 séries de souris nourries au mélange thiourée-ratigène, thiouracile-ratigène, propylthiouracile-ratigène, et sacrifiées à intervalles réguliers, le dernier animal de chaque série ayant été nourri de la sorte pendant 77 jours (4 par série — au total 12 souris).

6 séries de souris nourries avec le mélange thiourée-ratigène, chacune des séries recevant une thiourée d'origine et de purification différentes. Les animaux ont été sacrifiés entre 8 jours et 97 jours d'une telle alimentation, à 4 heures de digestion (5 par série — au total, 30 souris).

6 séries de souris, nourries comme précédemment. A partir du 78^e jour d'expérimentation, elles ont reçu quotidiennement, en injection intra-musculaire, 2/100 de mg de thyroxine. Elles ont été sacrifiées au 87^e et 96^e jour d'expérimentation. Les premières ont donc eu 87 jours d'antithyroïdiens et 9 jours de thyroxine ; les autres 96 jours d'antithyroïdiens et 18 jours de thyroxine (2 par série — au total 12 souris).

Il va de soi que des souris témoins ont été sacrifiées lors de chacune de ces différentes expérimentations.

Notre expérimentation porte, au total, sur 112 animaux.

II. — MODE DE PRÉLÈVEMENT DES PIÈCES

L'animal est tué par décapitation aux ciseaux, son abdomen est immédiatement ouvert et des fragments hépatiques minces et de petite taille sont rapidement prélevés sur le bord même du lobe. Entre la décapitation et la fin des prélèvements, il s'écoule au maximum 5 minutes ; la souris présente encore des contractions violentes des membres et son cœur bat.

III. — TECHNIQUES DE FIXATION ET COLORATION

Nous ne rapporterons ici que les techniques courantes ; les techniques spéciales feront l'objet d'une étude particulière.

— Chondriome : fixation au REGAUD — coloration de KÜHL ou BOURDON qui ont l'avantage d'être rapidement exécutées ; hématoxyline lente de REGAUD.

— Acide désoxyribonucléique (A.D.R.N.) : réaction de FEULEXEN, après fixation à l'alcool à 70°.

— Colorations topographiques : Hémalum, éosine, safran et trichrome. Réticuline selon DIVRY.

CHAPÎTRE II

Le cytoplasme de la cellule hépatique et ses enclaves

Variations physiologiques et expérimentales

I. — LA CONCEPTION MODERNE DU LOBULE HÉPATIQUE

Le fonctionnement du lobule hépatique, ses variations cytologiques et métaboliques sont, depuis les travaux de R. NOËL (166-169), des notions beaucoup trop classiques pour que nous reprenions les descriptions de cet auteur ; nous nous contenterons donc d'en rappeler les données essentielles :

— Existence dans le lobule hépatique de trois zones, dont les activités élaboratrices varient au cours de la digestion.

— Augmentation des enclaves glucidiques, lipidiques ou protidiques dans les 5 premières heures de la digestion et leur répartition dans les cellules de la zone périportale et moyenne du lobule. Seule, la zone centro-lobulaire ne manifeste qu'une activité élaboratrice restreinte et très momentanée : c'est la zone de repos permanent.

Les deux constatations précédentes ne sont que la traduction fonctionnelle logique de l'organisation vasculaire « centripète » du lobule hépatique.

— Variations fonctionnelles du chondriome et son passage de la forme chondrioconte à la forme mitochondrie et plaste. Evolution morphologique qui signe la participation importante que prend le chondriome dans l'élaboration des lipides et protides intracellulaires.

— Répartition du chondriome dans les travées cytoplasmiques à la périphérie des enclaves glucidiques et lipidiques. Seul, le métabolisme du glycogène ne semble pas être en rapport avec l'élément mitochondrial et sa répartition dans le lobule ne semble pas correspondre aux différentes zones fonctionnelles de celui-ci.

Les travaux plus récents qui ont été faits dans cet ordre d'idée n'ont fait que confirmer ces résultats.

Ayant été pour notre part amené à réaliser une expérimentation, en partie analogue, nous ne nous étendrons donc que sur quelques points de détail dont l'étude précise sera utile à la compréhension de différentes structures qu'il nous a été donné d'observer.

II. — GÉNÉRALITÉS SUR LA RÉPARTITION DES ENCLAVES AU COURS DE LA DIGESTION

Si, dans les 5 premières heures de la digestion, la nature et la topographie des enclaves hépatiques sont analogues chez des animaux mis dans les mêmes conditions alimentaires, il n'en va pas de même passé ce stade, à partir duquel on observe alors de très grandes variations individuelles. Pour interpréter cette discordance, R. NOËL (166) écrit : « ces variations semblent venir au moment où, le besoin s'en faisant sentir, les animaux font entrer en jeu leurs réserves. Ce moment est différent pour chacun d'eux ».

Un autre fait, déjà signalé par R. NOËL (166), EKMAN C., HOLGREN H. (64), nous a paru intéressant : lorsque la teneur en glycogène du foie baisse considérablement, soit du fait d'un jeûne plus ou moins prolongé, d'une alimentation protéique, etc..., le glucide « résiduel » se trouve localisé uniquement dans les cellules de la zone centro-lobulaire (1 assise cellulaire)

Il nous semble qu'il s'agit là d'une réserve ultime dont l'utilisation par l'animal ne serait pas sans entraîner des conséquences fatales.

III. — VARIATIONS DES ENCLAVES GLUCIDIQUES CHEZ L'ANIMAL TÉMOIN OU SOUMIS A UNE ALIMENTATION EXCLUSIVE

Malgré les nombreux travaux qui ont porté sur l'étude histochimique du glycogène et les multiples techniques qui ont été proposées, l'opinion des divers auteurs qui se sont intéressés à cette question est loin d'être unanime sur la valeur des résultats obtenus dans ce domaine.

a) Moyens d'étude et leur valeur.

ETUDE QUANTITATIVE.

Des nombreuses techniques qui ont été utilisées, GRAFFLIN A., MARBLE A., SMITH R. (91), EGER W. (63), GOMORI G., GOLDNER M. (89) pensent qu'elles sont pratiquement sans valeur pour une étude quantitative correcte car, pour certains d'entre eux, les méthodes biochimiques de dosages qu'ils ont utilisées parallèlement leur ont donné des résultats par trop différents. D'autres auteurs, POLICARD A., NOËL R. (185), BAREILLIER G., GAHN G. (9), DEANE H., NESBETT F., HASTINGS A. (55), NYS A., AUBERT X., DUVE (C. de) (171), LISON L. (141), etc., pensent que ces deux moyens d'investigation se complètent utilement et que la détection histochimique permet une évaluation correcte du glycogène tissulaire.

ETUDE QUALITATIVE.

La même incertitude existe lorsqu'il s'agit de savoir s'il est possible de fixer et de visualiser le glycogène in situ et si les différents aspects sous lesquels il nous est révélé sont des réalités ou des artefacts.

A l'étude critique des fixateurs du glycogène, nous relèverons les études de NEUKIRCH (1910), BURGHGREAVE P. (30), BAUER H. (1933), PASTEELS et LEONARD (1935), LISON L. (141), SCHABADASCH A. (1937), GENDRE (86).

De leurs travaux, il résulte que trois types de fixateurs peuvent être utilisés : à base d'alcool (alcool absolu, CARNOY), à base de Bouin (BOUIN-ALLEN, DUBOSQ, GENDRE), à base de glucose (NEUKIRCH).

D'autre part, la vieille technique de congélation-dessiccation d'ALTMANN R., reprise par GERSH I. (1932), et la technique de congélation-dissolution de L. LISON (1949) apportent une intéressante contribution à cette étude si complexe.

A la classique détection à l'iode (C. BERNARD) et ses multiples modifications (GENDRE H., 86, PACAUD A., 177, COU-

TEAUX-BARGETON, 47) se sont ajoutées les techniques de BEST, BAUER H., M. MANUS, HOTCHKISS.

L'opinion des histologistes reste divisée lorsqu'il s'agit d'interpréter les résultats obtenus avec ces différentes techniques. En effet, malgré le choix judicieux d'un fixateur et malgré les moyens de détection employés, les résultats sont souvent variables pour un même tissu ou pour des tissus de nature diverse.

Après RANVIER (1880), EHRLICH P. (1883), RENAUT, ERRERA, GUILLERMOND, LEWIS M., NOËL R., NORDMAN M., LISON L., COUTEAUX-BARGETON M., pensent que le glycogène est réparti à l'état diffus dans le cytoplasme cellulaire et qu'il se révèle à nous soit sous l'aspect de flaques ou de granules submicroscopiques de répartition homogène et qui, dans l'esprit de LAZAROW A. (134), CLAVERT J., RANDAVEL C. (44), MANCINI R. (145), correspondraient à sa forme liée aux protides.

BARFÜRTH D. (1885), BEST (1903-06), GIERKE (1905), BUBARSCHE D. (1906), ARNOLD J. (1909), ALEXIEFF, LOEPER M., LEMAIRE A. (137), ALOISI M. (1934), STUDNITZ G. (1936), HAVET J. (103), FEYEL Th. (75), etc., décrivent une répartition granuleuse et hétérogène du glycogène dans les différents tissus étudiés par eux.

GENDRE H. (86) pense qu'il est possible de concilier les deux opinions ; l'examen de nos préparations nous incite à penser de façon analogue. C'est pourquoi nous nous étendons un peu sur nos résultats.

b) Travaux personnels.

TECHNIQUES.

Pour chaque étude, nous avons utilisé 3 fixateurs différents : Alcool à 70°, Carnoy, Dubosq.

Après inclusion à la paraffine, les coupes ont été étalées sur alcool à 60° et colorées, après collodionnage, parallèlement par la gomme iodée, le carmin de BEST, la réaction de BAUER, la réaction de M. MANUS.

Les contre-épreuves salivaires ont été effectuées à l'étuve à 37°.

RÉSULTATS OBTENUS.

Pour une coloration donnée, nous avons obtenu des résultats pratiquement constants pour les trois fixateurs.

Si nous considérons le problème de la « visualisation du glycogène », nous pensons que la technique à la gomme iodée, outre qu'elle donne des images souvent difficiles à analyser de façon fine, est peu sensible lorsque le glycogène est en très faible quantité.

Les réactions de BAUER et M. MANUS nous ont donné des résultats analogues, mais nous pensons que la dernière technique est plus sensible et constante dans ses résultats.

Enfin, pour éliminer le plus possible les erreurs dues à l'action possible du fixateur, nous avons aussi utilisé une technique de coupes à congélation sans fixation, que nous avons mise au point à propos d'autres recherches (DROUIN M., DIMONT J., sous presse), et fait, dans de nombreux cas, des « empreintes hépatiques ».

De la concordance de nos résultats, obtenus par ces différentes méthodes, nous pensons pouvoir avancer que la condamnation, par L. LISON, de l'emploi d'un fixateur liquide pour une détection ultérieure du glycogène est sans doute excessive — tout au moins pour le matériel utilisé par nous.



FIG. 1. — Cellules hépatiques.

(Souris sacrifiée 3 h. après un repas exclusivement glucidique).

Différents types de répartition du glycogène (GENDRE-MAC-MANUS).

Nous pensons, d'autre part, qu'étant donné que ces différentes techniques nous ont permis de déceler du glycogène en flaques et à l'état de granulations de tailles variables, il n'est pas impossible que ces deux types de répartition existent. Nous croyons que notre opinion est assez proche de celle de GENDRE H., lorsqu'il dit : « Il est bien évident que le terme de « granulations » ou de « grains » de glycogène ne pourrait signifier que ces formations soient des éléments figurés du protoplasme. Sans doute, il ne s'agit là que d'une traduction histologique qui, semble-t-il, pourrait correspondre à un état physico-chimique du colloïde... » on ne peut « a priori considérer les granulations du glycogène comme des artefacts au sens propre du terme, puis-

qu'au niveau d'un seul et même organe, ces images coexistent avec des « états d'imprégnation diffuse » du glucide dans certaines cellules. »

Des résultats de notre expérimentation, nous décrirons ainsi le cycle des enclaves glucidiques intracellulaires.

Lorsque, dans un foie de souris, la teneur en glycogène est faible, celui-ci se présente dans les cellules qui en renferment sous l'aspect de petits grains en général peu nombreux, de répartition centrale dans la cellule.

Lorsque la teneur en glycogène est plus importante, celui-ci se trouve dans les cellules :

— soit à l'état d'un fin semis de très fines granulations qui se répartissent dans tout le cytoplasme ;

— soit à l'état de « petites flaques » arrondies, dispersées ou localisées dans la cellule et plus ou moins abondantes. Lorsque leur nombre ou leur taille augmentent, de leur fusion semblent résulter ces grandes flaques de glycogène percées çà et là par des images lacunaires arrondies qui correspondent aux négatifs des gouttelettes graisseuses dissoutes par les liquides fixateurs ou les réactifs utilisés. Nos images correspondent assez exactement à celles décrites par GENDRE II., dans la cellule cartilagineuse, en particulier.

IV. — VARIATIONS DES ENCLAVES LIPIDIQUES CHEZ L'ANIMAL TÉMOIN OU SOUMIS A UNE ALIMENTATION EXCLUSIVE

Nous nous étendrons moins longuement sur le problème des lipides de la cellule hépatique : en particulier, nous n'aborderons pas ici le problème du rôle élaborateur du chondriome ainsi que les mécanismes intimes de cette élaboration. Seule est intéressante à connaître, pour le problème qui nous occupe, la répartition des enclaves lipidiques dans la cellule.

a) Technique.

Après fixation, 5 jours, au formol salé, les pièces sont coupées à la congélation. Les coupes ainsi obtenues sont colorées par les techniques classiques du Soudan III ou de l'Ecarlate, avec coloration nucléaire à l'Hémalun et montage à la glycérine gélatinée. Nous avons essayé la technique d'HAMMOLOFF (97) qui ne nous a pas donné de résultats supérieurs aux deux techniques précédentes.

b) Résultats.

De l'énoncé des techniques utilisées, il convient de préciser que, lorsque nous parlerons de lipides, il ne s'agit que de ceux qui se colorent par le Soudan et l'Ecarlate, à l'exclusion de tous autres.

Lorsque le lobule hépatique est pauvre en lipides, ceux-ci peuvent exister : soit dans de nombreuses cellules sous l'aspect de 2 ou 3 gouttelettes de taille plus ou moins égale, soit dans quelques rares cellules qui renferment alors des inclusions graisseuses de taille très irrégulière et souvent abondantes.

Si le taux des lipides augmente du fait de l'alimentation, on constate en premier lieu que les préparations présentent une tonalité rose ou jaune très pâle suivant le colorant utilisé. Un examen minutieux, fait avec de forts grossissements (immersion), montre que tout le cytoplasme est ponctué de très fines gouttelettes dont l'ensemble donne cette coloration diffuse à la coupe. Puis, ces très fines gouttelettes augmentent de taille, remplissent finalement toute la cellule qui prend alors un aspect « spongiocytaire ». Lorsque les enclaves sont très abondantes, elles masquent le noyau et il semble que de leur confluence résulte la formation, dans certaines cellules, de grosses « flaques » lipidiques coexistant avec des gouttelettes parfaitement individualisées qui donnent alors à la cellule un aspect hétérogène.

V. — VARIATION DES ENCLAVES PROTIDIQUES CHEZ L'ANIMAL TÉMOIN OU SOUMIS A UNE ALIMENTATION EXCLUSIVE

a) Difficultés d'une telle étude.

Le métabolisme des protides est excessivement complexe et difficilement abordable par les seules techniques histologiques. Certes, l'histochimie met à notre disposition un très grand nombre de réactions ; mais, leur manque de spécificité ou leur faible sensibilité, le problème des fixateurs ou la fugacité des réactions colorées, enfin l'infinie multiplicité de ces protéines rendent cette étude hasardeuse, sinon impossible pour le morphologiste qu'est avant tout l'histologiste.

Nous avons utilisé les réactions de **DERRIEN-TURCHINI** ; la réaction de **MILLON** qui a été franchement positive dans le cas de nos animaux nourris au blanc d'œuf cuit. Les

autres réactions générales (BIURET, etc...) ne nous ont donné aucun résultat.

Nous avons aussi effectué, sur notre matériel, la réaction de CHÈVREMONT-FRÉDÉRIC pour la détection des fonctions S.H., soit sur coupes à la congélation sans fixation, soit sur pièces fixées pendant 6 h. au formol salé et coupées à la congélation. Dans tous les cas elle nous a donné une réaction diffuse avec, dans certaines cellules de la zone périportale, des granulations intensément colorées. Mais nous n'avons pu tirer de cette étude, en raison de l'affaiblissement dans le temps de la coloration et sans doute des faibles variations quantitatives présentées dans nos diverses expérimentations, de conclusions intéressantes.

b) Etude des plastes.

Nous n'avons étudié, dans ce domaine, que l'évolution des « plastes protéiques ». De tels plastes (R. NOËL, 166-169) existent en plus ou moins grand nombre, suivant le stade digestif et le type d'alimentation.

On sait que c'est chez l'animal nourri avec une alimentation riche en substances protéiques que cette structure est la plus caractéristique et a été décrite. La souris alimentée au blanc d'œuf cuit possède un foie intensément sidérophile : cette sidérophilie est due à la présence, dans toutes les cellules du lobule, d'éléments mitochondriaux de grande taille : les « plastes », qui résultent d'une évolution morphologique et sans doute structurale du chondriome. Ils prennent irrégulièrement l'hématoxyline et sont décelables dans les cellules des zones périportales et moyennes. Leur nombre est d'autant plus élevé que l'activité digestive est intense.

Chez l'animal nourri au ratigène, le phénomène est moins marqué et, en particulier, la taille des mitochondries est moins grande. On constate, d'autre part, que certaines cellules possèdent des éléments mitochondriaux beaucoup plus volumineux que ceux observés dans les autres cellules de la même zone ; mais dans une cellule donnée, ce matériel est homogène par sa taille.

Chez l'animal à jeun pendant 48 h., deux types de structures peuvent se voir : ou les cellules hépatiques sont bourrées de granulations lipidiques (fait signalé par JAFFE E., HUMPREYS E. (115), HARRISON M. (102), ou elles ont leur cytoplasme rempli par des plastes de grande taille, rappelant ceux que l'on voit après une alimentation protidique exclusive. Des résultats analogues, portant sur des jeûnes prolongés (au moins 48 h.) ont été obtenus par MARTIN J.-

F., CROIZAT P., GUICHARD D. (151), MILLETTI M. (157), LEDUC E. (137), WILSON J., LEDUC E. (231) et par ASCHKENASY A., MIGNOT J. (6) au cours du jeûne protéique.

Nous pensons que les résultats quelque peu discordants que nous avons obtenus dans cette dernière expérimentation, peuvent s'interpréter de la même manière que ceux signalés après 5 ou 6 h. de digestion.

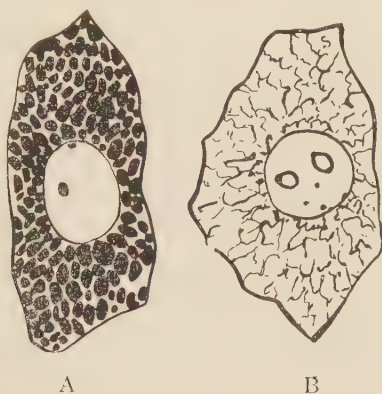


FIG. 2. — Cellules hépatiques (souris — jeûne 48 h. — Zone porte).

A. Chondriome (REGAUD — Ménatoxyline).

B. A.R.N. (CARNOY-BRACHET).

Chaque animal, suivant ses réserves, réagit de façon différente. Nous signalerons que les animaux dont le foie était riche en lipides se tenaient prostrés dans un coin de leur cage et semblaient beaucoup plus « atteints » que les autres dont l'état d'excitation était extrême.

Nous ne savons pas, actuellement, interpréter les différentes images que nous venons de décrire et, en particulier, nous ne savons pas à quoi correspondent les variations dans la taille des plastes, observées au cours de diverses alimentations et chez un même animal, d'une cellule à l'autre. Un fait nous paraît cependant caractéristique : si l'on doit rapporter aux formations mitochondriales plus ou moins évoluées un rôle actif dans la synthèse des ou de certaines protéines, ce serait dans la zone porte que cette élaboration serait la plus intense ou qu'elle se réaliserait « le plus volontiers » puisque, chez les animaux à enclaves glucidiques ou lipidiques très importantes (après alimentation exclusive), c'est presque uniquement dans cette zone que se trouvent localisées ces formations, alors que les enclaves y sont peu abondantes ou inexistantes.

VI. — VARIATION DES ENCLAVES BASOPHILES CHEZ L'ANIMAL TÉMOIN OU SOUMIS A UNE ALIMENTATION EXCLUSIVE

a) Généralités.

Les premiers auteurs FLEMMING, ARNOLD, M. et P. BOUIN (24), GARNIER (83) etc..., qui ont découvert l'existence de ces formations, les ont considérées comme des éléments mal individualisés morphologiquement du cytoplasme et constituant l'*ergastoplasme*, jouant un rôle important dans les phénomènes de sécrétion cellulaire.

Les moyens nouveaux d'investigation apportés par CASPERSSON (33, A.), GERSH et BAKER (1943), CLAUDE A. (41, A.B.), POLLISTER A., RIS H. (1947) LISON L. (141), BRACHET (26, A.B.C.), TURCHINI J., CASTEL P., KHAN VAN KIEN (217-218), à l'étude de ces structures, ont permis de déterminer grossièrement la nature chimique des substances responsables de cette basophilie (A.R.N.), d'en mesurer les variations quantitatives et de leur donner une entité morphologique : « le Microsome » (CLAUDE) (*).

Après l'emploi de techniques histochimiques courantes (vert de méthyle-pyronine, ribonucléase), ces microsomes sont décelés par leur pyroninophilie. Leur répartition est essentiellement variable, tant qualitativement que quantitativement dans les différentes cellules : tantôt très abondants, tantôt rares, ils peuvent s'agminer (ce terme ne préjugant en rien de la nature de ce phénomène), constituant ainsi des dispositifs variés en réseaux, en filaments, en granules ou blocs dont l'individualité morphologique est souvent difficile à établir avec des moyens d'investigation ordinaire. BERNHARD W., GAUTIER A., OBERLING, G. (15) ont observé de telles formations au microscope électronique et, en particulier, des structures fibrillaires qui se montrent constituées par « un alignement de grains très fins évoquant l'image d'un collier de perles ».

Nous citerons pour mémoire les travaux de KOIRANSKY E. (123), BERG W. (4), KREMER J. (129), qui ont signalé les premiers l'existence de ces variations basophiles dans le foie et ont décrit leurs variations en fonction du régime alimentaire.

(*) Nous utiliserons dans cet exposé les abréviations A.R.N. (Acide Ribonucléique), A.D.R.N. (Acide Desoxyribonucléique).

BRACHET J. (26, B.C.), BRACHET J., JEENER R. (27), DAVIDSON J., WAYMOUTH Ch. (51, A.B.), LAGERSTEDT (132), etc., ont repris cette étude sous l'angle histo et biochimique. Enfin, de nombreux auteurs ont signalé leur variation de répartition dans la cellule et dans le lobule : OPIE E. (175), DEANE H. (54, D.), etc...

La taille de ces formations augmente au fur et à mesure que l'on se rapproche de la zone centrolobulaire : « in the middle and central zones of the lobule... the material is clumped into solid bodies. » (DEANE) et, de l'avis de ce dernier auteur, la quantité d'A.R.N. semble être plus importante dans les zones centro-lobulaire et moyenne que dans la zone périportale.

b) Travaux personnels

TECHNIQUE.

— Liquides fixateurs : Carnoy et alcool à 70°.

— Coloration suivant BRACHET (vert de méthyle pyronine à pH 4,7 in LISON).

— Test à la ribonucléase préparée à partir du pancréas de bœuf et technique de VENDRELY-RANAVEL à l'acide chlorhydrique.

Nous avons aussi utilisé souvent, comme coloration complémentaire, celle préconisée par LAGERSTEDT, qui donne des préparations dont la coloration est plus stable mais aussi plus empâtée.

RÉSULTATS :

INFLUENCE DU STADE DIGESTIF.

Dans les conditions que nous venons de décrire, les microsomes se présentent sous les aspects très variables que nous avons précédemment signalés. Tantôt ténus, ces éléments peuvent atteindre la taille des mitochondries, être dispersés ou focalisés dans le cytoplasme.

Il existe donc dans le lobule une très grande hétérogénéité de structure à ce sujet. Un seul fait est constant : c'est la grande stabilité de la zone centro-lobulaire. Dans une cellule de cette zone, l'ergastoplasme est constitué par des formations en flammèches plus ou moins feuilletées et périnucléaires et de grosses mottes pyroninophiles (en nombre toujours minime) qui se répartissent dans le cytoplasme sans polarité particulière.

Ce fait, joint à la constatation que nous avons faite que la basophilie cytoplasmique est d'autant plus diffuse dans le cytoplasme cellulaire que l'on s'éloigne dans le lobule de la zone centro-lobulaire, nous a incité à rechercher dans quelle mesure le stade de digestion intervenait dans la répartition de tels éléments.

— Chez l'animal à jeun, dont les réserves hépatiques sont minimales, la répartition des microsomes — lorsqu'on va de la zone centro-lobulaire vers la zone porte — varie de la façon suivante : dans la zone centro-lobulaire, même structure que celle décrite précédemment, dans la zone moyenne existence, dans toute la cellule, d'éléments en flammèches et granulations dont la taille s'amenuise de plus en plus au fur et à mesure que l'on se rapproche de la zone porte où, bien que la pyroninophilie semble aussi intense que dans les autres zones, il est souvent difficile de lui donner un substratum morphologique.

— Chez l'animal à 5 h. de digestion, il n'existe plus d'images de transition entre les différentes zones. La zone porte et la zone moyenne offrent un même type structural : les granulations ou flammèches, très ténues, dessinent un réseau à mailles plus ou moins denses.

Dans la zone centro-lobulaire, la structure est grossière. On note cependant une légère ébauche de dispersion des microsomes.

A un stade fonctionnel équivalent correspond donc, dans le lobule et dans chaque cellule, une répartition des microsomes équivalents.

INFLUENCE DE LA NATURE DES MÉTABOLISMES.

La nature du métabolisme cellulaire joue aussi un rôle important dans la dispersion du matériel basophile : lorsqu'on examine des préparations de foie appartenant à des animaux sacrifiés au même stade de digestion, mais dont le régime alimentaire aura été différent, on s'en rend parfaitement compte. Chez les animaux nourris à une alimentation exclusive, pendant un temps variable, ces variations sont particulièrement frappantes.

— Alimentation glucidique exclusive (1 à 3 jours) : l'ergastoplasme apparaît sous l'aspect d'un réseau à mailles très lâches et irrégulières. Très souvent, on note l'existence de formations feuilletées denses, entourant le noyau à la manière d'une « gangue » (cette structure ne semble cependant pas particulière au régime glucidique). Dans la

zone centro-lobulaire, le type de répartition en réseau s'amorce.

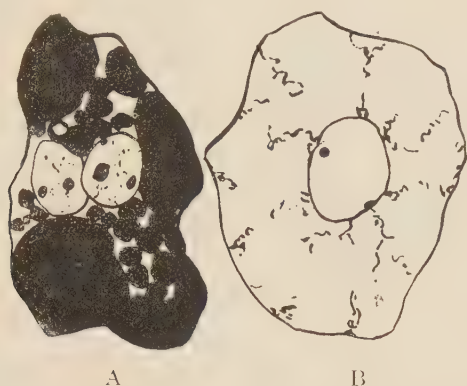


FIG. 3. — Cellules hépatiques.
(Souris sacrifiée après une alimentation glucidique exclusive).

- A. Glycogène (GENDRE-MAC-MANUS).
B. A.R.N. (CARNOY-BRACHET).

— Alimentation lipidique exclusive (1 à 3 jours) : dans toutes les cellules, réseau à mailles plus ou moins régulières et de petite taille. Structure plus grossière dans la zone centro-lobulaire.



FIG. 4. — Cellules hépatiques.
(Souris — Alimentation lipidique exclusive).

- A. Graisses (Formol, salé — SOUDAN).
B. A.R.N. (CARNOY-BRACHET).

— Alimentation protidique exclusive (1 à 3 jours) : dans les zones périportale et moyenne, réseau à mailles très té-

nues et régulières. Dans la zone centro-lobulaire, cette structure est grossière.

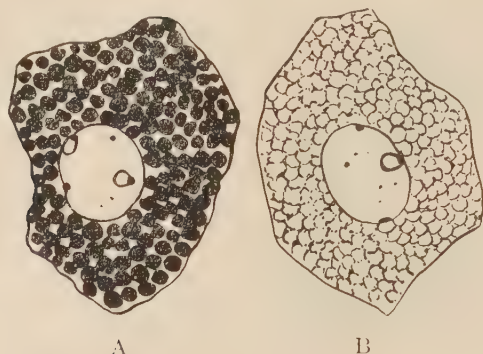


FIG. 5. — Cellules hépatiques.
(Souris sacrifiée 4 h. après une alimentation prolifique exclusive).

- A. Plastes (REGAUD — Hématoxyline ferrique).
B. A.R.N. (CARNOY-BRACHET).

Dans les trois cas, les microsomes se situent à la périphérie des enclaves cellulaires dont ils dessinent l'emplacement. Ils se comportent, vis-à-vis d'elles, de la même façon que le chondriome se comporte vis-à-vis des enclaves glycogéniques (R. NOËL, 1966) : ils se dispersent dans les travées cytoplasmiques qui les entourent.

Nous remarquerons que la zone centro-lobulaire peut, bien entendu, présenter les mêmes variations de répartition des substances basophiles que les deux autres zones ; mais ces variations ne s'observent que lorsque les cellules de cette zone se mettent à élaborer, au cours d'un métabolisme hépatique particulièrement intense. On sait que, même dans ce cas, leur activité est assez réduite par rapport à celle des cellules des autres zones et que cette « fièvre » élaboratrice est de courte durée.

VII. — VARIATIONS CYTOPLASMIQUES OBSERVÉES CHEZ LES ANIMAUX EXPÉRIMENTÉS

L'addition, à une alimentation équilibrée (Ratigène), d'antithyroïdiens de synthèse à des doses variables ou encore l'association quotidienne d'une injection de thyroxine, n'entraînent aucune perturbation importante, histologiquement décelable, dans le fonctionnement du lobule hépatique. Les altérations nucléaires ou cytoplasmiques que l'on peut rencontrer n'ont pas de répartition définie à l'intérieur du

lobule et l'aspect du chondriome correspond, à quelques variantes près, à celui vu chez les animaux témoins.

Nous signalerons cependant dans tous les cas une multiplication assez importante des cellules de Kupfer, dont certaines sont libres dans les capillaires hépatiques.

a) Action des antithyroïdiens à forte dose.

Les cellules hépatiques d'animaux ayant reçu des antithyroïdiens à la dose de 500 mg. pour 100 gr. de ratigène, montrent les perturbations les plus importantes de notre expérimentation.

Leur matériel mitochondrial présente quelques particularités :

— Dans les cellules des zones porte et moyenne, il existe sous l'aspect de plastas abondants ou de mitochondries de beaucoup plus petite taille.

— Dans les cellules de la zone centrale, il est très abondant à l'état de graciles chondriocentes ou de très fines mitochondries.

— Dans les 3 zones, lorsqu'une cellule possède un noyau très volumineux, le chondriome — dont il est très difficile de dire s'il a diminué quantitativement — se tasse dans l'étroite bande cytoplasmique périnucléaire.

— Enfin, dans certaines cellules, le cytoplasme apparaît homogène et le chondriome, qu'il soit à l'état de vésicules très irrégulièrement sidérophiles ou de petites mitochondries, est peu abondant et se répartit en petits amas occupant une place minime dans la cellule.

Le glycogène est réparti à l'état de fines granulations, peu denses, dans le cytoplasme cellulaire.

On note la présence, en abondance, de lipides soudanophiles dans les cellules de Kupfer. Les cellules hépatiques ne possèdent que quelques gouttelettes lipidiques de taille plus ou moins régulière et qui sont clairsemées dans le cytoplasme.

Nous dirons du métabolisme des protides, que les réactions de MILLON et de DERRIEN-TURCHINI semblent intensément positives et qu'il existe de nombreux « plastas » mitochondriaux dont nous avons précédemment signalé les particularités.

En général, on constate une diminution générale des hydrates de carbone et des lipides intra-cellulaires et nos observations tendraient à nous faire écrire : peut-être augmentation des substances protéiques.

La répartition de l'A.R.N. (acide ribo-nucléique) est homogène dans les 3 zones : chaque cellule montre une très

légère teinte rose uniforme après coloration de Brachet et à laquelle il est pratiquement impossible de distinguer un substratum anatomique.

Dans le cas du thiouracil cependant, on note l'existence de groupes cellulaires dont la basophilie est beaucoup plus dense. Certaines cellules sont remplies par des formations feuilletées concentriques au noyau, d'autres enfin montrent une basophilie diffuse, bien supérieure dans la zone périmoléculaire que dans le reste du cytoplasme.

b) Action des antithyroïdiens à faible dose.

Il résulte de notre expérimentation que, pour un antithyroïdien donné, les modifications que nous décrirons apparaissent plus ou moins rapidement, avec plus ou moins d'ampleur, atteignent un maximum, puis se stabilisent et peuvent même régresser de façon assez importante, traduisant une réaction momentanée à l'antithyroïdien, suivie sans doute d'une adaptation au régime alimentaire institué. Un tel phénomène a été décrit par DESCLAUX, SOULAIRAC et collaborateurs (58), etc...

Les images cytologiques mitochondriales sont analogues à celles décrites par R. NOËL. Nous signalerons cependant que les plastides qui existent dans les cellules en pleine activité élaboratrice sont d'assez petite taille. Il s'agit là, sans doute, d'un métabolisme particulier des protéines, sans que nous sachions très exactement à quoi il correspond du point de vue chimique. Notre Maître, R. NOËL, consulté à ce sujet, pense qu'il s'agit peut-être là d'un métabolisme protéique *a minima*, ce qui correspondrait aux conclusions d'ASCHKENASY, A. ROLLAND (7), qui écrivent que l'hypertrophie hépatosplénique, constatée par eux après une expérimentation analogue, traduit une « action d'épargne à l'égard des protéines hépatiques ».

Le taux des hydrates de carbone et des lipides diminue rapidement dans les 15 premiers jours. Cette disparition précoce des réserves hépatiques s'accompagne, comme nous l'avons déjà signalé (R. NOËL, M. DROUX, 1967, B.), d'une chute brutale et importante du poids de l'animal ; puis, celui-ci se stabilise au bout de 30 jours environ.

Dans ce premier stade, les lipides sont rares ; on trouve quelques gouttelettes de petite taille dans de nombreuses cellules, d'autres semblent présenter une surcharge graisseuse (elles ne sont jamais nombreuses) sous l'aspect de grosses flaqes soudanophiles qui occupent tout le cytoplasme cellulaire et dépriment souvent le noyau.

Lorsque ces enclaves intra-cytoplasmiques sont devenues rares, il ne persiste pratiquement plus de lipides déce-

lables par le Soudan ailleurs que dans quelques cellules de Kupfer et dans quelques cellules réactionnelles.

Le glycogène ne disparaît jamais complètement du lobule et il en reste toujours en petite quantité dans chaque cellule ou dans la zone centro-lobulaire. Puis, progressivement, sa concentration augmente et, après 96 jours d'expérimentation, il existe en quantité plus abondante que chez les animaux-témoins.

DESCLAUX, avec le benzylthiouracile, a obtenu des résultats analogues ; mais il a vu, également, les lipides réapparaître dans la cellule, phénomène que nous n'avons pas observé.

RACHMILEWITZ M., ROSIN A., DOLJANSKI L. (191, B) ont constaté une disparition rapide des lipides et une augmentation du glycogène. Nous pensons que les discordances entre ces diverses expérimentations proviennent de modes d'administration et de doses d'antithyroïdiens différents.

MAY L., MOSELEY R., FORBES J. (155) pensent que cette augmentation du taux du glycogène hépatique résulte d'une diminution de la glycogénolyse.

Outre ces variations quantitatives, un autre fait semble plaider en faveur d'une perturbation du métabolisme des hydrates de carbone. Bien que la quantité de glycogène soit souvent très importante, nous n'avons trouvé celui-ci que rarement à l'état de flaques, comme cela se voit fréquemment chez l'animal-témoin ; dans la plupart des cas, il se présente sous l'aspect de granulations, très fines et très denses qui se répartissent de façon homogène dans le cytoplasme cellulaire. Si les auteurs qui se sont intéressés à cette question du glycogène hépatique admettent qu'il s'agit là de l'aspect réel que présente le glycogène cellulaire, nous ne voyons pas pourquoi, dans les mêmes conditions de technique, les résultats que nous obtenons chez les témoins présentent de telles différences. Il est intéressant de signaler, dans le même ordre d'idée, une constatation analogue faite par CLAVERT J., RANDAVEL C. (44) : En folliculinisant des pigeons, ces auteurs signalent que le glycogène décelable se présente sous une forme granuleuse, alors qu'il n'existe qu'en flaques chez les témoins ; ils notent également que, sous cette forme granuleuse, il résiste beaucoup mieux aux lavages et, pour cette raison, pensent que cette forme « semble correspondre au glycogène lié aux protéines ».

Les A.R.N. n'offrent pas de variations particulières dans leur répartition intra-cellulaire ; celle-ci correspond aux descriptions que nous en avons faites chez l'animal normalement alimenté.

c) Action des antithyroïdiens à faible dose associés à l'injection de thyroxine.

Cytologiquement, le foie des animaux ainsi expérimentés, a une structure normale. Les plastes que l'on voit dans la zone porte et moyenne du lobule sont de petite taille. On remarque, dans certaines cellules du lobule, une tendance très nette des éléments mitochondriaux à « marginer » à la périphérie des cellules.

Les enclaves lipidiques et glucidiques sont peu nombreuses, pour ne pas dire inexistantes (action signalée par FONTAINE M. et coll. 79).

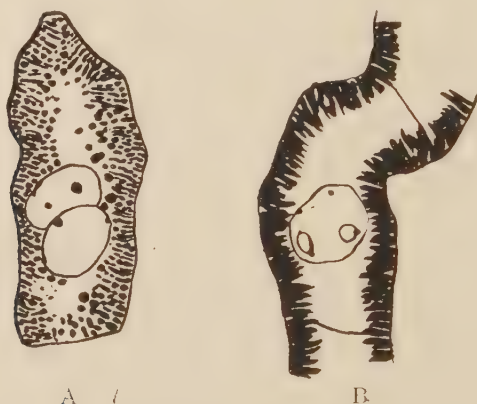


FIG. 6. — Cellules hépatiques Z. Porte.
(Souris — Antithyroïdiens puis thyroxine).

- A. Chondriome (REGAUD — Hématoxyline).
- B. A.R.N. (CARNOY-BRACHET) margination très nette des A.R.N.

Les A.R.N., par contre, présentent une disposition tout à fait caractéristique, que nous avons eu déjà l'occasion de signaler (R. NOËL, M. DROUX, 167 C.) ; l'ergastoplasme est déjà facilement visible après une coloration banale à l'hémalun-éosine. La coupe présente une coloration violacée sale, prend mal l'éosine à cause de la basophilie particulièrement intense du cytoplasme, basophilie que même une différenciation poussée à l'alcool chlorhydrique n'arrive pas à faire disparaître.

Après coloration au vert de méthyl-pyronine, les cellules hépatiques, même aux grossissements topographiques, montrent une structure palissadique rappelant celle des tubes contournés du rein. L'ergastoplasme est constitué par une série de flammèches et de granulations de taille régulier-

lière, orientées perpendiculairement aux faces « vasculaires » des cellules ; cette structure feuilletée laisse donc, au centre de chacune d'elles, une zone cytoplasmique exempte d'A.R.N. où se trouve le noyau et qui se continue d'une cellule à l'autre. Cette disposition s'ébauche dans les cellules de la zone centro-lobulaire où les A.R.N. marginent mais ne présentent ni la régularité de taille, ni l'aspect palissadique qu'ils présentent dans les deux autres zones.

Dans la littérature, nous n'avons trouvé que la description d'OPIE E. (175) qui puisse se rapprocher de nos observations : Dans les cellules hépatiques du rat blanc « in places, basophile particles may have an elongated form and occur with a palisade-like arrangement in two rows, near the two margins of the liver cell columns. »

Nous avons constaté une ébauche de margination des microsomes dans de nombreux foies d'animaux témoins nourris au ratigène ; mais, dans ce cas, un tel phénomène n'intéresse que les cellules des zones périportales ; il n'offre ni la régularité, ni la généralisation qu'il présente dans cette dernière expérimentation.

Il importe de signaler que nous n'avons jamais vu de telle structure ergastoplasmique chez nos animaux soumis à une alimentation exclusive, même lorsqu'ils ont été sacrifiés en période d'élaboration intense (3 à 6 h. après le repas). C'est pour ces raisons que nous pensons reconnaître dans la déterminisme d'apparition de ce phénomène deux facteurs : l'un alimentaire (et par conséquent métabolique), puisqu'une telle disposition ne se voit que chez l'animal nourri au ratigène (animaux-témoins, animaux nourris au ratigène-antithyroïdien et thyroxinés) ; l'autre correspondant à une intensité particulière des métabolismes cellulaires, puisque cette structure ne s'ébauche chez le témoin que dans la zone porte et que, chez l'animal thyroxiné, ce phénomène est d'autant plus net que l'on se rapproche de cette zone du lobule.

CHAPITRE III

Le noyau de la cellule hépatique

Variations physiologiques et expérimentales

1. — LE NOYAU DE LA CELLULE HÉPATIQUE NORMALE

Rond ou ovale, de contours réguliers, il est en général situé au centre de la cellule et sa taille, chez la souris blanche, oscille entre 9 et 11 μ . Les réactions de FEULGEN et de BRACHET révèlent l'existence d'un nombre variable de nucléoles ainsi que la présence de granulations riches en A.D.R.N. Sa structure est très variable d'une cellule à l'autre et correspond à des états fonctionnels différents.

a) Variations de taille des noyaux.

Nous avons pu constater, après de nombreux auteurs VIALATTE Ch., DROUIN M., 224) que, dans l'ensemble, la taille des noyaux des zones porte et centrale était inférieure à celle des noyaux de la zone moyenne (les valeurs trouvées sont, entre elles, dans le rapport 1,7 pour la Z.P., 2,0 pour la Z.M., 1,7 pour la Z.C.) ; ces variations semblent également influencées par la nature des métabolismes cellulaires.

b) Variations du matériel nucléaire.

Des études statistiques nous ont montré que le nombre moyen de nucléoles par noyau est plus élevé dans la zone moyenne (3,4) que dans les zones porte et centrale (1,2) mais, dans chaque zone il existe des variations dont l'import-

lance semble correspondre à un certain stade du cycle sécrétoire de la cellule.

Nous rapportons, dans le tableau ci-dessous, les résultats statistiques que nous avons trouvés pour 3 animaux nourris dans des conditions identiques (ratigène).

		% de noyaux à 1, 2, 3... nucléoles					Nombre moyen de nucléoles par noyau
		1 nucl.	2 nucl.	3 nucl.	4 nucl.	5 nucl.	
Zone porte	à 1 h. 30 de digestion	20	50	20	10		2,2
	à 4 h.	55	40	5			1,5
	à 24 h.	45	25	25	5		1,9
Zone moyenne	à 1 h. 30 de digestion		30	10	40	20	3,5
	à 4 h.	30	15	35	15	5	2,5
	à 24 h.	15	10	15	25	35	3,5

Il est facile de se rendre compte que la plus grande homogénéité est constatée pour la zone porte en période de digestion intense (4 h.) ; en deçà et au-delà, la répartition des nucléoles est hétérogène. Dans la zone moyenne, quel que soit le stade digestif auquel on s'adresse, on constate toujours des variations importantes (de 1 à 5 ou 6 nucléoles). On remarquera également que le nombre des noyaux des nucléoles est, dans ces trois cas au moins, minimum en période d'élaboration.

Nous ne voudrions pas que l'on donne une valeur absolue aux quelques statistiques que nous venons de fournir. En particulier, il n'est pas dans notre idée de prétendre qu'à un stade de digestion analogue correspond, pour chaque animal, une « formule nucléolaire » identique. Nous avons fait de nombreuses statistiques portant sur 20 animaux expérimentés de façon analogue ou différente et nous n'avons que rarement trouvé des résultats comparables ; un seul fait est constant : la particulière richesse en nucléoles de la zone moyenne et leur répartition hétérogène dans les noyaux de cette zone. Nous pensons que, de même qu'à un stade digestif analogue ne correspond pas obligatoirement une identité dans la répartition, la nature et la quantité des enclaves intra-cellulaires, de même et à cause de cela, l'aspect du matériel nucléolaire est essentiellement variable : tout est fonction du métabolisme cellulaire et, sans doute — comme nous le verrons — de ses besoins en A.R.N.

La taille des nucléoles est extrêmement variable dans un même noyau et dans des noyaux différents. Elle peut varier du simple au triple. Nous verrons, plus loin, comment interpréter ces variations.

Enfin, la situation de ces nucléoles dans le noyau n'est pas fixe. Ils peuvent être répartis dans le nucléoplasme ou accolés à la membrane nucléaire. La cinétique de ces mouvements a été suivie sur le vivant et analysée par FRÉDÉRIC J., (81, B.). Cet auteur pense que la grande plasticité de ce matériel n'est que le reflet morphologique des différentes réactions biochimiques dont le noyau et ses éléments sont le centre.

c) Le cycle du nucléole.

Ces multiples variations nous ont incité à admettre l'existence, dans le noyau de la cellule hépatique, d'un cycle du nucléole.

Avant d'exposer notre conception, il convient de définir notre notion du nucléole. Nous ne rangeons dans cette rubrique que les organites nucléaires constitués de deux éléments chimiques distincts : une coque d'A.T.N. et une substance médullaire plus ou moins abondante et riche en A.R.N.. Comme ANDREASSI G. (4), nous considérerons donc comme nucléoles « quelques grosses granulations qui n'atteignent pas la taille des nucléoles communs et qui ont une forme irrégulière et se montrent essentiellement basophiles, mais dans lesquels, si on les examine très soigneusement, on peut reconnaître à l'intérieur une légère acidophilie ».

Lorsque l'on examine aux forts grossissements (immersion) des préparations histologiques de foie de souris colorées par la technique de BRUNET, il est facile d'assister à la genèse d'un nucléole à partir d'un petit granule d'A.T.N. que l'on voit s'hypertrophier, tandis qu'apparaît en son centre un « petit grain rouge » d'A.R.N.. La quantité d'A.R.N. augmente, ayant comme conséquence l'élongation de l'enveloppe d'A.T.N. qui, de petite sphérule pleine qu'elle était initialement, est réduite à une coque pouvant présenter par endroits des épaississements punctiformes. MAECHI G. (144) a décrit un phénomène analogue dans les noyaux cellulaires de la glande sous-maxillaire du rat : « la prima è caratterizzata della formazione di piccole zone nucleolari ribonucleiniche in corrispondenza di masserelle timonucleiniche della cromatinica et la seconde caratterizzata della costituzione di un apparato nucleolare in quale esiste un nucleolo centrale ribonucleinico e una zona perinucleolare timonucleinica ».

Il est fréquent de trouver 2 nucléoles, en général de petite taille, accolés par un granule commun d'A.T.N. ; à quoi correspondent ces images ? il est possible qu'un seul granule d'A.T.N. puisse donner naissance à 2 ou plusieurs nucléoles mais il est aussi probable que l'on assiste là, au premier stade de la fusion de deux petits nucléoles en un nucléole plus volumineux.

Au cours de cette évolution, il est difficile d'apprécier si l'A.T.N. qui paraît constituer le « granule initial » générateur du nucléole, augmente quantitativement, soit par élaboration nouvelle d'A.T.N., soit par mobilisation des nombreux granules Feulgen + qui sont dispersés dans le nucléoplasme. Cette dernière façon de voir permettrait d'expliquer pourquoi ces granules, qui sont extrêmement nombreux dans les noyaux pauvres en nucléoles ou à très petits nucléoles, deviennent extrêmement rares dans ceux dont le matériel nucléolaire semble, par son abondance et sa taille, avoir atteint son complet développement.

Puisque, dans une même zone, il existe des noyaux ayant 6 nucléoles et d'autres n'en ayant qu'un seul, il faut bien admettre qu'à un moment donné de leur évolution ceux-ci peuvent disparaître. Deux phénomènes peuvent intervenir dans cette réduction : d'une part, fusion des nucléoles existants en nucléoles plus volumineux ; d'autre part, expulsion ou diffusion du matériel nucléolaire dans le cytoplasme périnucléaire. Si cette dernière façon de voir s'oppose à la conception de CASPERSSON (33, B.), de très nombreux auteurs pensent que le nucléole joue un rôle important et direct dans différentes élaborations cellulaires et en particulier dans le renouvellement des microsomes. Sans nous étendre sur ce sujet, que nous aurons l'occasion d'étudier, nous dirons que nos observations morphologiques plaident en faveur de cette dernière hypothèse. On voit les nucléoles s'accoler intimement à la membrane nucléaire ou entrer en rapport avec elle par des épaissements de leur coque d'A.T.N. qui présente cet aspect de « cheminée » signalé par FAUTREZ J. (74). Quelles que soient les modalités d'expulsion intra-cytoplasmique de leur contenu d'A.R.N., il ne reste plus du nucléole, ce stade achevé, que la petite vésicule d'A.T.N. initiale qui pourra apparemment reconstituer d'autres nucléoles par une nouvelle élaboration en son intérieur d'A.R.N., ou se disperser dans le nucléoplasme à l'état de fins granules d'A.T.N..

Le nucléole peut-il passer en totalité dans le cytoplasme, comme l'a décrit BOELS W. (17) ? Nous pensons, d'après nos propres observations qu'il s'agit là d'un artéfact dû à un déplacement des nucléoles par le rasoir ou

encore que de telles images correspondent à des coupes tangentielles de nucléoles accolés à la membrane nucléaire.

En admettant même que cette éventualité soit possible, la rareté des images observées ne plaide pas en faveur d'un processus physiologiquement important.

Nous signalerons que, des résultats de leurs recherches biochimiques, MIRSKY A., POLLISTER A. (158), CLAUDE A., POTTER V. (42), JENNER R. (116) pensent qu'il n'existe pratiquement pas d'A.T.N. dans le cytoplasme et confirment ainsi notre façon de voir.

Ce cycle du nucléole, que nous venons d'esquisser, correspond à celui signalé par NOËL R., PAILLOT A. (168) dans les cellules séricigènes du « Bombyx-Mori ». « Il semble que l'on assiste », disent ces auteurs, « à la régénération aux dépens de la chromatine, des nucléoles acidophiles qui sont ultérieurement expulsés du noyau » ; mais avec cette différence que, dans la cellule hépatique, le phénomène est beaucoup plus discret, que l'A.R.N. n'est pas expulsé dans le cytoplasme sous l'aspect granuleux et que cette « fusion nucléoprotoplasmique », cette zone où il est « impossible de faire le départ de ce qui appartient au protoplasme et de ce qui appartient au noyau » serait beaucoup plus discrète ou même, dans certains cas, pourrait ne pas exister, ce passage se faisant alors par « transsudation ».

II. — LE NOYAU DE LA CELLULE HÉPATIQUE DANS DIFFÉRENTES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Les divers antithyroïdiens (thiourée, thiouracile, propylthiouracile) que nous expérimentons depuis trois ans, agissent de façon particulièrement élective sur la morphologie et sur les composants chimiques du noyau de la cellule hépatique de souris blanche (NOËL R., DROUIN M., 167, A.B.C.).

a) Variations de la taille et de la forme des noyaux.

Très rapidement (8 à 15 jours) après un régime alimentaire constitué par un mélange de ratigène et d'antithyroïdien, on constate l'existence de grandes variations individuelles dans la taille des noyaux. Elles ont d'autant plus d'ampleur que l'action de l'antithyroïdien considéré est plus longue ou que sa concentration est plus élevée. Il semble cependant, dans le cadre de notre expérimentation, que ce phénomène atteigne un maximum à partir duquel il se sta-

bilise. Des faits analogues ont été signalés par DESCLAUX P. et coll. (58-59).

Les plus grandes variations observées ont porté sur une expérimentation utilisant les anélithyrœdiens cités à la dose de 500 mg. pour 100 g. de ratigène, où les tailles extrêmes ont atteint 50 g.

Conjointement à ces variations, la taille moyenne du noyau augmente et, dans cette dernière expérimentation elle se situe entre 12 et 14 μ (40 % des noyaux comptés ayant cette taille, 10 % ayant une taille inférieure et les 50 % restants ayant une taille s'étageant entre 14 et 40 μ , mesures effectuées au micromètre oculaire à tambour de Leitz).

Les anomalies de forme s'observent également. Quelle que soit leur taille, de nombreux noyaux présentent un aspect « flétri », leur membrane est plissée, profondément incisurée, semblant émettre à l'intérieur du noyau un système de canalicule plus ou moins complexe ; d'autres présentent des bourgeonnements volumineux ou grêles qui leur donnent l'aspect de noyaux monstrueux, plurilobés. Enfin, les images de division amitotiques sont fréquentes, les deux noyaux fils pouvant être de taille sensiblement égale et l'un étant plus volumineux que l'autre.

b) Variations de l'appareil nucléolaire.

La première manifestation observée consiste en une légère hypertrophie de la taille des nucléoles ; puis, rapidement (dans le 1^{er} mois) d'autres modifications s'observent.

Certains noyaux, que nous appellerons « sombres », dont la taille, bien que nettement augmentée, ne dépasse que rarement 14 μ , et dont la forme est régulière, possèdent un nombre élevé de nucléoles (8 à 18), les uns petits, les autres de taille légèrement supérieure à la normale. C'est l'abondance des nucléoles qui, par la coloration de Brachet ou de Feulgen, donne cette densité de teinte au noyau.

D'autres noyaux, que leur taille soit normale ou non, possèdent des nucléoles très hypertrophiés. Nous tenons à signaler, dès maintenant, qu'il n'existe pas de rapport très apparent entre la taille du noyau et l'existence, en son intérieur, des formations nucléolaires que nous allons maintenant décrire.

Dans de tels noyaux, on constate, après n'importe quelle fixation et coloration, l'existence en nombre variable de nucléoles volumineux : unique, il peut occuper toute l'aire nucléaire ; multiples, leur taille varie dans un noyau de la normale à 15 ou 20 μ . Nous pensons que ces nucléoles peuvent se constituer par deux processus : d'une part, par

hypertrophie « in situ » du nucléole ; d'autre part, par fusion de plusieurs nucléoles de taille déjà volumineuse, en un nucléole géant (ces images sont abondantes sur nos préparations).



FIG. 7. — Noyaux de cellules hépatiques
(Souris. — Thiourée + ratigène, 77 j.).

A. Noyau plissé.

B. C. Noyaux avec de nombreux nucléoles de tailles variables.
Expulsion de l'A.R.N. dans le cytoplasme (CARNOY-BRACHET).

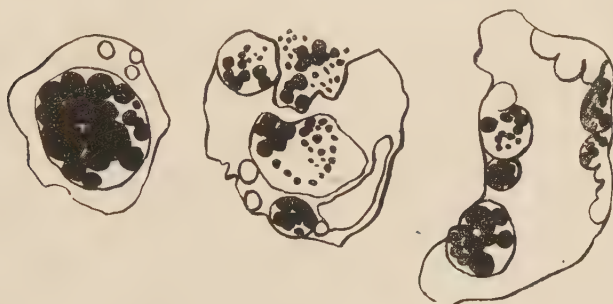


FIG. 8. — Noyaux de cellules hépatiques
(Souris. — Thiourée + ratigène, 77 j.).

Nucléoles plus ou moins bourrés de graisses
(Formol salé — Scarlach).

L'étude histochimique de ces éléments s'est révélée fructueuse ; elle nous a montré qu'ils sont tantôt riches, tantôt pauvres en A.R.N., qu'ils renferment des graisses et du glycogène en quantités très variables suivant les noyaux et, dans un même noyau, suivant les différents nucléoles.

Nous avons pu, en faisant des coupes minces ($3\ \mu$) en série et en colorant alternativement le glycogène et les A.R.N., constater l'existence dans un même nucléole de ces

deux éléments et établir que, lorsque l'un des deux augmentait quantitativement, l'autre disparaissait progressivement. Les études des statistiques que nous avons faites nous incitent à penser qu'il y a, de même, coexistence — au moins dans certains cas — de gouttelettes lipidiques, de glycogène et d'A.R.N. Dans quel ordre s'élaborent ces trois éléments ? Il est probable que le point de départ est l'A.R.N. ; mais il nous est impossible de dire si les deux autres élaborations se font simultanément ou s'il s'agit de « réactions en chaîne ».

Un examen minutieux des préparations permet de constater que même certains nucléoles de taille normale possèdent de minuscules enclaves glucidiques ou lipidiques. S'agit-il là d'une viciation du cycle des A.R.N. ? Un fait est caractéristique : c'est la tendance qu'a le nucléole à élaborer des graisses et du glycogène, alors que le métabolisme de ces deux éléments ne semble pas perturbé de façon importante dans le cytoplasme.

Quel est le devenir de ces élaborations nucléolaires ? Le nucléole se rapproche de la membrane nucléaire, s'y accole et l'expulsion de son contenu (A.R.N., glycogène, graisse) semble se faire soit par diffusion à travers elle, soit par effraction. Les images qui illustrent ce dernier processus sont abondantes sur nos préparations : après coloration de Feulgen ou Brachet, on constate dans certains noyaux une interruption nette de la membrane nucléaire et de la coque d'A.T.N. nucléolaire, qui se raccordent à la périphérie du pertuis, plus ou moins large, ainsi constitué.

Il semble aussi que le noyau peut se libérer partiellement de ces enclaves insolites par division amitotique inégale. Le petit noyau qui en résulte est de structure normale le gros noyau ayant gardé les nucléoles hypertrophiés.

Enfin, il est possible qu'un certain nombre de ces noyaux dégénère. Il n'est pas rare, en effet, de rencontrer sur nos préparations des noyaux pycnotiques dont le nucléoplasme semble imprégné, plus ou moins, de substances lipidiques colorables par le Soudan.

CHAPITRE IV

Participation du noyau, de la substance basophile, du chondriome aux élaborations cellulaires

I. — DONNÉES MORPHOLOGIQUES. NOYAU ET SUBSTANCE BASOPHILE

Depuis longtemps les histologistes se sont intéressés aux variations parallèles du noyau et du cytoplasme au cours de différentes activités cellulaires ; ces travaux ont été repris avec des techniques nouvelles ; cependant, il faut bien avouer que, malgré les nombreuses publications qui ont contribué à faire avancer nos connaissances sur cette très importante question de physiologie cellulaire, nous en sommes, à l'heure actuelle, réduits à des hypothèses ; il est consolant de constater que les admirables travaux réalisés il y a un demi-siècle à ce sujet, et qui n'étaient basés que sur des constatations morphologiques faites avec des moyens d'investigation bien inférieurs à ceux que nous avons actuellement à notre disposition, ont gardé souvent toute leur valeur.

A) Le noyau et les sécrétions.

Les variations que présente le noyau au cours du cycle sécrétoire sont de différents ordres : de forme, de taille du matériel chromatique et de « l'appareil nucléolaire » ; déplacements à l'intérieur de la cellule ; enfin, sécrétion proprement dite, caractérisée par une émission de substances nucléaires dans le cytoplasme. Frappé par la constance et l'importance de ces phénomènes, MATHEWS (154), en 1899, écrivait : « The synthetic principle of the cell seems to

reside in the nucleus alone and not in a combination of the nucleus and the cytoplasm. » •

a) VARIATIONS DE TAILLE ET DE FORME DU NOYAU.

Elles ont été observées dans des cellules très diverses (glande séricigène, pancréas, parotide, épидидyme, glande à venin, foie, etc.). Nous rappellerons les travaux de MECKEL (1846), KORSCHOLT (1890), VAN DER STRICHT (1893), PRENANT (1897), MONTGOMERY (159), GARNIER A. (83), HENRY A. (104), REGAUD Cl. (193, A. B.), HOLMGREN N. (110), LAUNOY L. (133), CHAMPY (1911-1912), MAZIARSKI (1911), BENOIT J. (11, A.B.C.), PAILLOT A., NOËL R. (168) et, plus particulièrement pour le foie, les travaux d'AFANASSIEF M. (2), CASPERSSON T., HOLMGREN H. (34), SCHRÖTER G. (203), FARRAGIANA. NICOLAI P. (165), FIORI S. (76), VIALATTE, DROUIN M. (224), JAFFE E., HUMPHREYS E. (115), FREDERIC J. (81).

LAUNOY (133) note que dans les cellules à venin des « Tritons cristatus », le « Turgor nucléaire » peut atteindre 30 μ . La taille moyenne s'observe dans les cellules en voie d'élaboration. Ce phénomène de Turgor nucléaire est « causé principalement par les échanges entre noyau et cytoplasme ».

Les nombreuses incisures que présente la membrane nucléaire, signalées par REGAUD Cl., etc., « représentent une des manifestations de la participation indirecte du noyau à la sécrétion », écrit BENOIT J. (11, C.). En somme, dit cet auteur, « le noyau de maintes cellules glandulaires manifeste déjà, par ses nombreux changements de forme, qu'il ne doit pas rester inactif au sein du protoplasme, au moment de la sécrétion. »

Dans certains cas, d'ailleurs, la limite devient imprécise entre le noyau et le cytoplasme. La membrane nucléaire « peut faire totalement défaut..., éléments nucléaires et cytoplasmiques se fondent progressivement » (PRENANT, 188, A., cellules hépatiques du Cloporte). Un tel phénomène a été décrit par NOËL R., PAILLOT (168), chez le vers à soie et il est alors difficile, écrivent ces auteurs, « de faire la part de ce qui revient au noyau et au cytoplasme ».

b) VARIATION DE STRUCTURE INTERNE DU NOYAU.

Nous ne citerons pas les nombreux auteurs qui ont noté des variations dans la répartition et dans la nature (définie par ses réactions tinctoriales quantitatives et qualitatives) de la chromaline intra-nucléaire : ils sont innombrables et leurs descriptions sont faites avec un luxe de détails et un souci de précision qu'il sera difficile d'égaliser dans le domaine de l'observation histologique. Nous renvoyons le lec-

leur aux travaux de GARNIER (83), HENRY (104), VIGIER (225), REGAUD (193), REGAUD, POLICARD (194), ARON (5), BENOIT (11).

Les différents phénomènes observés se rapportent à la variation de la basophilie et de l'acidophilie, à la constitution en réseau, à la dispersion à l'état de fins granules ou à la polarisation de la chromatine à l'un des pôles du noyau, enfin à l'élaboration de karyosomes et plasmosomes, de grains de sécrétion.

Les nucléoles se multiplient, s'hypertrophient, tandis que leurs affinités tinctoriales se modifient. Ils peuvent s'accoler à la membrane nucléaire, se dissoudre dans le suc nucléaire (PLATNER), VOGT O. et C., dans les cellules nerveuses (226), MULNARD D. J., chez le *Drosophile* (161, B.), STRICH chez *Acetabularia* (212), décrivent l'élaboration intranucléolaire de vacuoles de nature indéterminée, qui sont secondairement expulsées dans le nucléoplasme.

En règle générale, « plus la sécrétion est importante dans une cellule, plus devient faible la teneur du noyau en chromatine » (HENRY A., 104).

Nous résumerons ces constatations morphologiques en rapportant les conclusions de REGAUD :

« 1) Les chromatines nucléaires sont, morphologiquement et histochimiquement, multiples et variables. 2) Dans le même noyau, la chromatine présente des variations histochimiques successives. 3) Les variations quantitatives et qualitatives de la chromatine nucléaire, dans les cellules à fonctions glandulaires, sont très vraisemblablement en rapport avec la participation du noyau au travail élaborateur du protoplasma. »

c) SÉCRÉTION, PAR LE NOYAU, DE SUBSTANCES PASSANT DANS LE CYTOPLASME.

Ce phénomène peut se présenter sous deux aspects différents : dissolution de la chromatine dans le suc nucléaire et passage de celui-ci dans le cytoplasme ; émission dans le cytoplasme, par le noyau, de substances élaborées, morphologiquement identifiables.

Les vieux auteurs qui ont étudié ce problème ont été frappés par les difficultés qu'il y avait souvent à faire la part de ce qui revient au noyau et de ce qui revient au cytoplasme dans l'origine des substances intracytoplasmiques. Les techniques de colorations alors utilisées ne permettaient d'apprécier que des affinités tinctoriales dont on sait, à l'heure actuelle, qu'elles n'ont rien de spécifique. C'est ainsi que REGAUD constate que certaines cellules possèdent « une variété de chromatine et un produit de ségrégation intra-

cytoplasmique à même réaction, séparés seulement par la membrane nucléaire ».

Les phénomènes de chromatolyse décrits par PLATNER donnent naissance à une substance, la « métanucléine » (LAGUESSE), qui constitue un apport « au cytoplasme de substances organiques phosphorées, indispensable pour l'élaboration ». Cette substance joue un rôle important dans la constitution ou la réaction basophile de « l'ergastoplasme ». (FLEMMING, BOUIN M. et P., 24, GARNIER A. C., 83).

L'exode à travers la membrane nucléaire de cette substance, soit par transsudation (BENOIT, J., 11 C.), soit sous l'aspect de granulations colloïdes, se fait grâce à la nature particulière de cette membrane qui « n'a qu'une épaisseur virtuelle. Elle ne serait qu'une portion de caryoplasme un peu plus condensée... plastique, sans épaisseur, elle ne peut présenter un obstacle aux granulations nucléaires » (LAUNOY, 133).

Utilisant la technique de microincinération, PALLOT G. (179), ALLARA E. (3, A.) ont montré dans les glandes salivaires et le pancréas qu'il existait un cycle de substances minérales avec passage de celles-ci du noyau dans le cytoplasme.

Parallèlement à ces échanges nucléo-cytoplasmiques, ont été décrits de véritables phénomènes de sécrétion nucléaire et plus particulièrement nucléolaires. Nous rapporterons les travaux de MONTGOMERY (159), HENRY (104), MATHEWS (154), GARNIER A. (83), VIGIER (225), DUMÉZ (62), HOLMGREN (110), LAUNOY (133), ENGEL (70), GRESCHICK (93), COURRIER (46), BENOIT J. (11), NOËL R., PAILLOT A. (16), etc.

La phase d'expulsion est souvent précédée d'une phase de multiplication intense des nucléoles intranucléaires. MONTGOMÉRY, dans les cellules de la glande sous-cuticulaire de *Piscicola Rapas*, constate que la fragmentation du nucléole peut donner naissance à 300 nucléoles de petite taille.

Un tel phénomène a été également décrit par NOËL R., PAILLOT A. dans les cellules séricigènes du ver à soie.

VIGIER pense que, souvent, cette fragmentation correspond à une dégénérescence et que la multiplication se fait normalement par étranglement ou bourgeonnement du nucléole.

L'expulsion de ces éléments dans le cytoplasme, qui correspond soit à un phénomène sécrétoire proprement dit, soit à une réaction de « désintoxication » du noyau (substance de déchet, BENOIT, ou « pléthore pyrénolique » de LAUNOY), se fait soit par transsudation à travers la mem-

brane nucléaire, soit par effraction directe de celle-ci (VER EECHE (223), VIGIER (225), NOËL R., PAULLOT A., etc...).

VIGIER décrit ainsi le mécanisme de cette expulsion : A mesure que les vacuoles intranucléaires grossissent « elles se rapprochent de la périphérie du noyau et finissent par s'ouvrir largement pour expulser dans le cytoplasme leur contenu, jusque là homogène. Le noyau présente alors une excavation hémisphérique, le contenu de ces vacuoles est sans doute un produit élaboré par le nucléole et déversé dans le cytoplasme pour concourir à la sécrétion ».

ARON M. (5) a décrit, dans les cellules du canal de Wolff chez les Urodèles un phénomène de sécrétion nucléaire tout à fait caractéristique qui s'effectue suivant les deux modes que nous venons de décrire, holocrine et exocrine. Cette phase est suivie d'un déplacement du noyau dans la cellule.

Ces éléments, sécrétés par le noyau dans le cytoplasme, peuvent se modifier, subir des phénomènes de « maturation » et se perdre dans la substance protoplasmique ou être excrétés directement par la cellule (HOLMGREN, ARON, etc...).

A côté de ces observations, purement morphologiques, on sait actuellement grâce aux techniques histo- et biochimiques, que la structure chimique du noyau, comme celle du cytoplasme d'ailleurs, est essentiellement variable. Nous aurons à nous entretenir longuement de la participation importante que prennent les acides nucléiques dans les différentes synthèses cellulaires.

B) Ergastoplasme et substance basophile.

On connaît le rôle, actuellement important, que l'on fait jouer en particulier aux microsomes et plus généralement à l'« ergastoplasme » dans les échanges qui s'effectuent entre le cytoplasme et le noyau. Cette notion n'est pas récente et, si le développement de l'histo chimie a clarifié — sans doute momentanément — nos connaissances à ce sujet, nous pensons qu'il n'est pas inutile de rappeler certains des nombreux travaux qui, au début de ce siècle, ont signalé l'existence de ce « protoplasme supérieur » et le rôle important qu'il jouait, en rapport étroit avec le noyau, dans l'élaboration des substances cellulaires.

Au début de ce siècle, FLEMMING, 1882, puis M. et P. BOUIN (24) attiraient l'attention sur des formations cytoplasmiques filamenteuses de chromatocité variable et qui pouvaient présenter des variations morphologiques et de position dans la cellule ; un fait étant particulièrement net :

leur rapport avec la chromatine nucléaire. C'est GARNIER A. (83) qui a le premier étudié systématiquement ces structures (glandes salivaires). « L'apparence filamenteuse de la zone de protoplasma la plus éloignée de la lumière de l'acinus semble être, dans la cellule glandulaire, une structure assez générale. Nous croyons qu'il y a là plus que l'expression d'un état du protoplasma correspondant à un schéma morphologique ; cet aspect filamenteux paraît être lié à un stade fonctionnel de la cellule. La réaction basique, chromatique de ces éléments, les relations étroites qu'ils affectent avec les masses nucléaires, et surtout avec le noyau en caryolyse, tous ces caractères nous font supposer que les parties constituantes du noyau ne sont pas étrangères à la formation de ces filaments » qui seraient la traduction morphologique « d'un protoplasme, sinon de nature spéciale, au moins plus apte à se charger, en certains cas, de substances à réaction basophile ; un protoplasme auquel, par suite, seraient plus particulièrement dévolues des fonctions déterminées dans la cellule et que, d'accord avec M. et P. BOLIN, nous proposons de nommer ergastoplasme ».

Cet ergastoplasme joue un rôle important, mais indirect, dans les phénomènes de sécrétion cellulaire : il « sert d'intermédiaire entre les matériaux d'origine plasmatique et le protoplasme cytoplasmique, de même qu'il sert à transformer, pour le cytoplasme, les substances que lui fournit le noyau. L'association de ces deux organes, cette « raison sociale », comme dit Marcus HERTOZ, a besoin de travailleurs et l'ergastoplasme est, à ce point de vue, son agent le plus actif ».

REGAUD Cl., POLICARD A. (194) signalent que la répartition de ces éléments dans la cellule va de pair avec la polarité fonctionnelle de celle-ci.

Avec la redécouverte des « Bioblastes » d'ALTMANN, cette notion toute actuelle de l'ergastoplasme se complique singulièrement et il n'est, pour se rendre compte de la perplexité des auteurs lorsqu'il s'agit de différencier chondriome et ergastoplasme constituants ou non, du « protoplasme supérieur », que de lire la revue générale de la question, faite par A. PRENANT (188, B.C.).

Si, actuellement, la notion de « Microsome » a apporté un support morphologique et chimique précis à l'ergastoplasme des anciens auteurs, les travaux de ces dix dernières années qui, nous le verrons, ont insisté sur les rapports étroits existant entre microsomes, noyau et mitochondries, durant l'élaboration cellulaire, redonnent toute sa valeur à l'opinion émise par GUEYSSE-PELLISSIER (96) : « Nous ne confondons pas d'une façon absolue l'ergastoplasme et la

mitochondrie, nous les unissons et c'est leur ensemble que nous appellerions volontiers protoplasme supérieur. Nous pensons que l'ergastoplasme se développe au contact des mitochondries par une modification spéciale du protoplasme et des substances fournies probablement par le noyau. »

II. — DONNÉES BIOCHIMIQUES

A) Acides nucléiques. Généralités.

Les moyens d'investigation, apportés par CASPERSSON (33), BRACHET (26, A.), LISON (141), CLAUDE (41), à l'étude des composants nucléaires et cytoplasmiques, ont permis des acquisitions importantes dans le domaine de la biologie cellulaire et, en particulier, dans celui des élaborations. Nous verrons que ces acquisitions complètent et confirment celles des morphologistes.

Des deux acides nucléiques qui constituent une partie importante du matériel nucléaire, seul l'A.D.R.N. lui est spécifique. Considéré comme étant en étroit rapport avec le matériel chromosomal, ses variations quantitatives sont, en raison de certaines difficultés techniques (ELY J., ROSS M. (68, A.) pour la réaction de Feulgen ; NAORA H. (164), SIBATANI A. (206) pour les mesures photométriques) malaisées à étudier. Nous pensons qu'il est également difficile, dans les méthodes de dosage biochimiques après extraction, de tenir compte des variations numériques souvent importantes que présentent les noyaux cellulaires d'un organe donné, en particulier le foie.

S'il est certain, comme l'ont établi PASTEELS J., LISON L. (181, B.), que sa concentration varie considérablement au moment de la mitose, on ne sait pas si, pour un noyau cellulaire d'un organe donné, elle est constante comme le pensent LEUCHTENBERGER C., VENDRELY R. et E. (139), PASTEELS J., LISON L. (181, A.C.), notent que, dans le foie, la teneur des noyaux en A.D.R.N. est variable : « il est vraisemblable que ces variations sont liées à l'activité physiologique de la cellule ». DAVIDSON J., MC. INDOW W. (in Campbell, 32 C.), MIRSKY A., KURNICK N. (32, C.), CAMPBELL R., KOSTERLITZ M. (32, C.) constatent que le jeûne n'agit pas sur la teneur en A.D.R.N. des noyaux de cet organe, contrairement à ELY J., ROSS M. (68, B.), MUNTWYLER E., SEIFTER S., HARKNESS D. (163) ; le sexe, la grossesse, par contre, auraient une action certaine (CAMPBELL R., KOSTERLITZ H. (32, D.), THOMSON R., HEAGY F., HUNTCHINSON W., DAVIDSON J. (216)).

Il faut remarquer que, sous ce terme général d'A.D.R.N., se groupent un grand nombre d'acides de structure chimique variable, comme l'ont établi les travaux de CHARGAFF E. (38) qui pense que chaque espèce serait dotée d'un acide particulier.

Le problème de l'A.D.R.N. et de ses variations est donc lié, d'une part à celui de la polyploïdie interne, d'autre part à celui de la participation éventuelle de cet acide à certaines élaborations cellulaires.

Les variations des A.R.N., tant nucléaires que cytoplasmiques, sont beaucoup mieux connues parce que plus importantes et faciles à étudier. Leur spécificité structurale serait fonction, non de l'espèce, mais de l'organe auquel ils appartiennent et, dans le foie en particulier, on constaterait également une différence suivant leur situation dans le nucléole ou le cytoplasme (CHARGAFF E. (38), ELSON D., CHARGAFF E. (67), MARSHAK A. (149, B.)). Avant de nous étendre plus longuement sur ce sujet, on peut déjà, avec BRACHET J. (26, D.) noter la différence fondamentale qui existe entre ces deux acides. « Alors que le premier (A.D.R.N.), constituant de la chromatine, tend à demeurer constant dans chaque cellule, le second (A.R.N.) est infiniment plus variable, plus plastique. Tandis que l'A.D.R.N. joue probablement un rôle dans la transmission des caractères héréditaires, l'A.R.N. doit intervenir dans les synthèses, en particulier celle des protéines ».

B) Acides nucléiques et synthèse des protéines.

On possède, à l'heure actuelle, un faisceau de preuves indiquant la participation des acides nucléiques, et en particulier de l'A.R.N., à la synthèse de certaines protéines cellulaires.

a) ÉTUDE DES PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX DE CROISSANCE.

— Les phénomènes de croissance bactériens (CALDWELL P., MACKOR E., HINSHELWOOD (Sir C.) (31)) ou cellulaires (DAVIDSON J., LESLIE I. (53)), s'accompagnent de variations importantes des A.R.N.. Dans les oocytes jeunes de diverses espèces animales, MULNARD J. (161, A.), BRACHET J. (26, C.D.), FAUTREZ J., FIREFYNN W. (74), OSAWA S., HAYASHI Y. (213) notent l'existence d'un gradient basophile juxta nucléaire particulièrement riche en microsomes. C'est dans cette zone que s'élabore le vitellus (MULNARD, FAUTREZ). Plus tardivement, au stade neurula, (BRACHET J. (26, C.D.) STEINERT, M. (210)), cette polarisation des A.R.N. s'accroît et les gradients céphalo-caudaux et dorso-ventraux

qu'ils dessinent correspondent aux gradients morphogénétiques. Enfin, lors de la différenciation cellulaire, la basophilie reste intense dans les cellules qui seront destinées à élaborer des protéines (foie en particulier).

SHAVER J. (205), reprenant les travaux de BATAILLON, montre que l'introduction de microsomes dans l'œuf est responsable de sa segmentation ultérieure.

— Les phénomènes de croissance tissulaire, donc de synthèse protéique massive, qui suivent l'hépatectomie partielle chez l'animal, s'accompagnent d'une augmentation notable (45 %) et rapide des A.R.N., comme l'ont constaté BRACHET J., JEENER R., ROSEEL M., THONET L. (28) ; DROCHMANS P. (61), MARRIAN D. (148). Certains d'entre eux pensent qu'une partie de l'acide fournie sert à élaborer l'A.D.R. ; le reste participe activement à la synthèse des protéines cellulaires.

b) ACIDE NUCLÉIQUE ET FACTEUR ALIMENTAIRE.

Pour une cellule donnée, en dehors des phénomènes généraux de croissance précédemment décrits, sa teneur en A.R.N. varie de façon importante en fonction de son activité élaboratrice. Le facteur alimentaire joue, à ce sujet, un rôle important dans les cellules hépatiques.

Les A.R.N. augmentent avec une alimentation riche en protéines (KOSTERLITZ H., (125, B.), LAGERSTEDT S. (132)) et diminuent lorsque l'animal est soumis à un jeûne complet ou à une diète protéique plus ou moins prolongée (KOSTERLITZ H. et coll. (126-127), DAVIDSON J., WAYMOUTH C. (51, B.), BRACHET et coll. (27), CAMPBELL R., KOSTERLITZ M. (32, A.) LAGERSTEDT S. (132)). Cette diminution des A.R.N. porte surtout, comme l'ont montré VENDRELY C. et R. (222, B.), MUNTWYLER E., SEIFTER S., HARKNESS D. (163), sur la fraction liée aux microsomes. THOMSON R., HEAGY F., HUTCHISON W., DAVIDSON J. (216) ont constaté que l'A.R.N. du nucléole était intéressé dans cette variation quantitative. Nous signalerons que la plupart de ces auteurs admettent que l'A.D.R.N., par contre, est augmenté, comme l'ont observé également STOWEL R., LEE L., TSUBOI K. (211).

Enfin, les glandes sexuelles semblent, par leur action, entraîner soit physiologiquement (CAMPBELL R., KOSTERLITZ M. (32, A.), THOMSON R. et coll. (216)), soit expérimentalement (RANDAVEL C. (192, A.), CLAVERT J. (43, A.B.)) des variations importantes dans le taux des acides ribo et desoxyribo-nucléiques de la cellule hépatique.

c) PREUVES DIRECTES D'ÉLABORATION DES MICROSOMES.

L'utilisation d'acides aminés marqués est également un moyen d'investigation élégant pour étudier la participation

des microsomes à la synthèse des protéines. Des résultats intéressants ont été obtenus dans ce domaine par BOROOK H., DEASY C., HAAGEN-SMIT A., KEIGHLEY G., LOWY P. (22), KELLER E. (121), DELUCA H., ROSSITE R., STRICKLAND K. (56), PEREY M., MANDEL P., JACOB M., MANDEL L. (182).

Enfin, particulièrement démonstrative est la détection, par BRACHET J., JEENER R. (27), Mc SHAN W., MEYER R. (204), dans les microsomes de protéines spécifiques d'une sécrétion cellulaire : trypsine et insuline dans le pancréas, amylase dans les glandes salivaires, gonadotrophine dans l'hypophyse.

C) Rôle du noyau.

Quel est le rôle joué par le noyau dans ces élaborations ?

L'opinion des auteurs est unanime, à ce sujet, pour reconnaître qu'il est important, bien qu'à un titre moindre que ne le pense CASPERSSON.

Quel que soit le mécanisme interne de ce phénomène, il règle en particulier la teneur du cytoplasme en A.R.N.

Utilisant des substances marquées, MARSHAK A., CALVET F. (150), JEENER R., SZAFARZ D. (117), ont montré que leur incorporation dans les A.R.N. du noyau était beaucoup plus rapide que dans ceux du cytoplasme : ils en concluent que le métabolisme de ces acides dans le noyau est particulièrement intense et qu'ils sont, sans doute, les précurseurs de ceux trouvés dans les microsomes. Les travaux effectués par LINET N., BRACHET J. (26, D.), sur *Amoeba proteus*, semblent confirmer cette façon de voir. Etudiant le comportement de fragments nucléés et anucléés, ils constatent que rapidement (dès le 6^e jour) le taux des A.R.N. et des protéines diminue, la vitesse de pénétration du ³²P est considérablement ralentie (THOMASON, in BRACHET) dans les fragments anucléés.

LAGERSTEDT S. (132, F.), notant au cours du jeûne une diminution importante de la basophilie cytoplasmique associée à la réduction de la « masse nucléolaire totale », écrit : « the changes here observed are quantitatively and qualitatively in keeping with the theory about the synthesis of the cytoplasmal proteins through cooperation of the nucleus and nucleolus ».

Nous noterons, à la fin de cette étude, qu'il semble que toute phase de synthèse soit précédée par une phase d'accroissement des A.R.N., tant nucléaires que cytoplasmiques. Au cours du développement embryologique, c'est dans les premiers stades que la teneur en A.R.N. est ma-

xima (BRACHET (26, C.D.), OSAWA S., HAYASHI Y. (213)). Les travaux de DAVIDSON J., LESLIE I., WAYMGUTH (52), sur culture de tissu d'HAMMARSTEN E. (98), sur la régénération hépatique, confirment cette façon de voir. Ce dernier auteur, en particulier, remarque que l'A.R.N. est maxima après 30 h. de régénération, mais l'incorporation de glycine marquée ne s'effectue que plus tardivement. Il existe donc un décalage entre ces deux phénomènes. Cet accroissement des A.R.N. est, sans doute, fonction de l'intensité et de la nature des synthèses auxquelles ils auront à participer ; le noyau joue probablement un rôle important dans ce phénomène en tant que générateur d'A.R.N.

Le noyau cellulaire, que son rôle soit primordial (CASPERSON, 33, B.C.), qu'il soit indirect (BRACHET (26, D)), dans tous les cas participe donc activement avec les microsomes aux différentes synthèses.

III. — LE CHONDRIOME ET LES ÉLABORATIONS

A) Généralités. Structure. Variations morphologiques et élaborations.

Il y a loin de la notion des éléments mitochondriaux considérés comme bactéries symbiotiques (ALTMANN, 1887) à la notion que nous avons actuellement.

Les recherches cytologiques de nos aînés nous avaient appris à considérer ces éléments cellulaires comme jouant un rôle certain et important dans différents métabolismes et dans certaines sécrétions. Ces constatations étaient basées sur l'observation minutieuse de variations morphologiques et sur l'utilisation de techniques histochimiques simples.

Le développement de la technique histologique, la participation d'autres sciences biologiques ont compliqué grandement nos idées acquises dans ce domaine et, à la notion assez simple d'organe, morphologiquement et histochimiquement connue (nature lipoprotéique, disait-on), s'est substituée une notion d'organites de structure chimique hétérogène et dont la nomenclature des activités biologiques augmente d'année en année. La possibilité que l'on a d'obtenir les différents éléments cellulaires, isolés de leur organisme, en quantité suffisante pour effectuer les dosages biochimiques (CLAUDE), est en partie responsable de cette prodigieuse évolution de nos connaissances.

Dans le domaine de la morphologie, l'utilisation du « contraste de phase », du microscope électronique et de la microcinématographie a permis de contrôler les résultats

obtenus avec les techniques classiques et de préciser ou de signaler certains faits jusqu'alors inconnus ou mal connus.

Nous allons essayer de faire rapidement le point de nos connaissances dans ce domaine.

Les recherches réalisées par ZOLLINGER (233), FRÉDÉRIC J. (81) ont confirmé les observations vitales faites naguère par GUILLERMOND relatives aux variations de forme du chondriome cellulaire. Son étude au microscope électronique montre que sa structure est hétérogène : un chondriome possède une membrane propre (FARRANI J., ROBERTSON R., WILKINS M. (73)), avec des épaisissements et des étranglements et un système de lamelles internes, de disposition irrégulière (PALLADE G., 178). Son cortex serait lipidique (BOURNE G., 25) ou constitué par une mosaïque de protéines et de micelles lipéides (COWDRY E., 48, B., BENSLEY R., 12, A.), ou par de l'A.D.R.N. (ZOLLINGER H., 233). Enfin, de structure physico-chimique colloïdale, l'orientation de ses molécules constitutives serait assez voisine de celle des formes myéliniques (GIROUD A., 87).

Les travaux de R. NOËL (166, 169), sur la cellule hépatique ont fixé le rôle important que joue le chondriome dans l'élaboration de ces cellules. Les variations d'activité sécrétoire s'accompagnent parallèlement de variations structurales du chondriome et c'est en se basant sur cette évolution mitochondriale qu'il a été amené à décrire l'existence des trois zones fonctionnelles du lobule hépatique.

La participation de la mitochondrie au métabolisme des lipides et protides est connue et les travaux de REGAUD, DUBREUIL, GUILLERMOND, MANGENOT, NOËL, etc., sont devenus classiques en ce domaine. Nous n'entrerons pas dans la discussion pour savoir de quelle façon le chondriome se comporte au cours de ces élaborations (HOVASSE R., 112) ; retenons seulement qu'il n'est encore de meilleur test, à l'heure actuelle, pour apprécier le degré de la cellule hépatique, que de se référer à la morphologie de ce chondriome.

Les travaux de MILLETTI M. (157), Mc. CURDY (50), STEFFENS (209), DEANE H. (54), OPIE E. (175), LAGERSTEDT S. (132, F.), FRÉDÉRIC J. (81), n'ont fait que confirmer les conclusions de ces auteurs.

Si, dans des cas particulièrement favorables, on peut constater que sa variation morphologique se rapporte à une élaboration que l'on peut déceler « in situ », il est certain que la plupart de ses activités ne peuvent être étudiées que biochimiquement ; c'est du moins ce que nous laisse entrevoir la grande complexité de ses protéines de structure et la richesse de son équipement enzymatique.

B) Recherches biochimiques.

On a décelé dans le chondriome la présence de vitamine A (JOYET-LAVERGNE, 118, A. B., GOERNER, in HOVASSE), de vitamine C (LEBLOND, GIROUD, 136 ; BOURNE, 25), de cholinestérase (ZACKS S., WELSH J., 232), de riboflavine (PRICE J., MILLER E., MILLER J., 189) et des différents enzymes intervenant dans le cycle de KREBS (oxydases, réductases, A.T.P.) (SCHNEIDER, HOGEBOOM et collab., etc., 108-109-199-200-201, LEUTHARDT F., MULLER A., 140).

Son rôle primordial, selon BRACHET (26, D.), serait oxydatif : « En somme, c'est au niveau des mitochondries que se déroulent de façon prépondérante, sinon exclusive, les oxydations cellulaires qui fournissent à la cellule l'énergie qui lui est nécessaire pour effectuer des synthèses ou un travail. » Cette conception était déjà celle de JOYET-LAVERGNE Ph. (118).

Il possède également des quantités notables d'A.R.N., comme l'ont établi les travaux d'HOGEBOOM G., SCHNEIDER W., PALLADE G. (108, B., 201, B.), VENDRELA-RANDAVEL C. (222, B. C.), LAGERSTEDT S. (132, F.), ZOLLINGER M. (233), FAIRLEY J., SEAGRAN H., LORING H. (72). On voit qu'il a, avec les microsomes, de nombreux points communs. S'il est certain qu'il est capable, in vitro, de réaliser certaines synthèses, la plupart du temps il semble inactif si on ne lui adjoint pas des microsomes ou des noyaux cellulaires (EPIRUSSI B., HOTTINGUER H. (71), POTTER V., LYLE G., SCHNEIDER W. (187), SIEKEWITZ P., ZACHENIK P. (207), HARMAN J., OSBORNE W. (101)).

L'étroite collaboration biochimique de ces divers éléments a été également très étudiée et discutée par BRACHET et ses collaborateurs (26, D.). Une autre preuve de l'étroite dépendance du chondriome et des microsomes est apportée par CRAMPTON C., HACROWITZ F. (49), qui constatent que l'injection d'ovalbumine marquée avec de l'iode radioactif est suivie d'une localisation primitive dans les microsomes, puis secondaire dans les mitochondries des cellules hépatiques. Ils pensent donc qu'un lien certain existe entre ces deux éléments dans l'élaboration des anticorps en particulier.

C) Données récentes de la morphologie sur les rapports existant entre ces différents éléments.

Nous possédons également de nombreuses preuves morphologiques qui nous incitent à penser que les rapports fonc-

tionnels sont étroits entre chondriome, microsomes ou noyau. VENDRELY-RANDAVEL C. (222, A.) signale l'existence dans le foie de la souris blanche de deux types d'éléments mitochondriaux, les uns possédant des A.R.N., les autres en étant exempts ; de la localisation périnucléaire fréquente des premiers, l'auteur conclut : « On peut imaginer le rôle de ce chondriome spécial comme celui d'une sorte d'intermédiaire entre le noyau (ou mieux entre le nucléole, riche en A.R.N.) et le cytoplasme. On serait donc amené à distinguer deux types de chondriome : un chondriome contenant de l'A.R.N. et qui jouerait peut-être un rôle important dans les échanges entre le noyau et le cytoplasme, et un chondriome ne contenant pas d'A.R.N. ».

OPIE E. (175), OPIE E. et LANVIN G. (176) constatent que souvent les formations basophiles semblent « cerner » les éléments mitochondriaux : « The more diffusely stained cytoplasm of cell close to the portal spaces is represented in ultra violet photographs with high magnification by a fairly uniform dark background closely set with clear oval spaces corresponding to the mitochondria ». Dans certaines cellules hépatiques d'animaux traités par le « beurre jaune », il note une polarisation particulière des mitochondries et des A.R.N. : « Mitochondria are found in rows at tight angles to the bases of the component cells and linear basophilic markings may be seen between or about them ».

OBERLING Ch., BERNHARD W., FEBVRE H., HAREL J. (172), qui ont étudié ces éléments (chondriome et microsomes) au microscope électronique, constatent que, si la différence morphologique est nette entre chondriome et éléments de l'ergastoplasme, « entre les deux il y a souvent des relations de contiguité : dans la cellule hépatique notamment, les chondriosomes et les éléments ergastoplasmiques sont souvent situés dans les mêmes régions cellulaires et, très fréquemment, chaque chondriosome est entouré d'une lame ergastoplasmique formant, à son pourtour, une véritable gaine. Il ne fait pas de doute que les rapports fonctionnels entre ces deux constituants sont très étroits. »

Enfin, de l'étude — image par image — de films pris en « contraste de phase », FRÉDÉRIC (81, A. B.) a pu suivre l'accrolement de certains chondriocones à la membrane nucléaire et en étudier les modalités. Il en conclut : « Les différentes modifications de la membrane nucléaire en rapport avec les nucléoles et les chondriosomes, ... suggèrent la possibilité d'échanges de substances entre le noyau et les chondriosomes ».

Des divers résultats que nous venons d'exposer se dégage la notion de rapports étroits, et sans doute néces-

saires (BRACHET, 26, D.), entre le chondriome, les microsomes et le noyau. D'ailleurs, les récentes données de la morphologie nous incitent à penser qu'il existe peut-être une parenté entre chondriome et microsomes : s'appuyant sur les travaux de CHANTREXNE M. (37), HUSEBY R., BARNUM C. (113), JENNER, qui ont observé tous les intermédiaires entre ces deux éléments, BRACHET J. (26, D.) écrit : « La distinction entre microsomes et mitochondries n'est donc pas aussi nette qu'on pourrait le penser ». Ces intéressantes constatations seraient à rapprocher de celles d'OBERLING et collaborateurs (172) et de leur notion d' « ultra-chondriome ».

CHAPITRE V

Discussion des résultats obtenus

Arrivé au terme de cette étude, il est intéressant de rassembler les faits que nous avons exposés et d'essayer d'interpréter, grâce à eux, les images que nous avons observées au cours de notre expérimentation.

I. — VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE STRUCTURE DE LA CELLULE HÉPATIQUE

a) Variation dans la répartition des microsomes.

Un premier fait consiste en la grande variété de répartition des microsomes dans la cellule. Seule, la zone centrolobulaire présente une structure relativement constante. Les microsomes y sont agglomérés en formations ressemblant aux « corps de Nissl ». Dans les autres zones, cette structure disparaît lorsque les cellules entrent en élaboration et les microsomes sont d'autant plus dispersés dans le cytoplasme que cette élaboration est intense. Enfin, dans certains cas (alimentation au ratigène) on peut constater l'ébauche d'une « margination » de ces éléments.

La première idée qui vient à l'esprit est que cette dispersion est le résultat mécanique de l'augmentation des enclaves dans la cellule, celles-ci refoulant le cytoplasme et ses constituants en des travées plus ou moins ténues. Les variations quantitatives des microsomes au cours des phénomènes glandulaires auxquels ils participent activement, nous incitent à penser que cette dispersion n'est peut-être pas uniquement le résultat d'un simple jeu des pressions

intracellulaires ; il est possible qu'elle soit en rapport avec l'intensité des échanges et des élaborations qui s'effectuent au niveau des microsomes et du chondriome. Que ces deux éléments présentent simplement des relations de contiguïté signalées par OBERLING (172), ou qu'ils effectuent des échanges intimes de substances (BRACHET, OPIE, etc...), de toute façon se constituerait ainsi un système chondriome-microsomes particulièrement important.

Deux remarques de BRACHET (26, D.) semblent confirmer cette façon de voir : « Il semble que la localisation de l'A.R.N. (dans la cellule) soit un facteur encore plus important, pour la morphogénèse, que sa concentration en valeur absolue », dit-il en commentant les travaux d'HOLTFRETER et de PASTEELS ; il admet, d'autre part, que « la teneur en A.R.N. des microsomes tend à être d'autant plus élevée qu'on s'adresse à des particules de taille plus petite ».

b) Variation de l'appareil nucléolaire.

Nous avons dit, au cours de cet exposé, que de très nombreux faits militent en faveur d'une participation active des noyaux, l'un des plus caractéristiques étant la synthèse de l'A.R.N.. On a de bonnes raisons d'admettre que toute élaboration cellulaire intense est précédée d'une augmentation du matériel basophile : il semble donc logique de penser que c'est en période d'activité cellulaire ralentie que le noyau reconstitue l'A.R.N., ce qui correspondrait, sur nos préparations, à l'existence de nombreux nucléoles en voie de développement et à leur répartition hétérogène dans les noyaux cellulaires. Cet A.R.N. est expulsé secondairement dans le cytoplasme, soit par transsudation, soit par effraction de la membrane nucléaire, soit encore, selon FRÉDÉRIC par l'intervention directe des mitochondries. A la période d'élaboration cellulaire maxima, le noyau a perdu la plupart de sa charge en A.R.N. et le nombre de ses nucléoles a diminué de façon importante. Ces modifications ont d'autant plus d'ampleur que les besoins de la cellule en A.R.N. sont plus grands, ces derniers étant en rapport avec l'intensité et la nature des élaborations.

Ce cycle fonctionnel, que nous venons d'esquisser, correspond à ceux décrits dans des matériels divers par ALLARA (3, B.), VALLESI (220), MACCHI (144), etc...

II. — ACTION DES ANTITHYROÏDIENS

De quelle façon agissent les antithyroïdiens ? De nombreux auteurs (STEFFENS M. (209), DE ROBERTIS (196, A), EKER R., EFSKINA L. (65), ASCHKENASY (7), CAZAL (36, A.B.), DESCLAUX P. (38-39), CLAVERT (43, A.B.), CORWIN W. (45) ont montré que la cellule hépatique réagissait à de nombreuses substances médicamenteuses et qu'en particulier toute perturbation endocrinienne avait un retentissement sur l'état fonctionnel du foie. Une telle sensibilité n'est que la traduction du rôle considérable joué par cet organe dans les métabolismes de l'organisme.

Vouloir interpréter les variations que nous avons obtenues avec les antithyroïdiens nous semble téméraire, DE GAETANI G., SPIGOLON G., NEGRI L. (82), HOLSCHER B., BOEKE E., HARDEGG W. (111), MARTIN (152), PETRONELLI A. (183), ayant signalé que la thiourée provoquait des altérations diffuses dans tout l'organisme : atteinte des glandes endocrines, du diencephale, du foie et des différents viscères, organes qui, à un titre plus ou moins important, interviennent directement ou indirectement sur le métabolisme hépatique. Nous pensons cependant pouvoir classer sous deux rubriques les modifications observées par nous.

a) Action des antithyroïdiens sur le noyau de la cellule hépatique.

VARIATIONS INDIVIDUELLES DANS LA TAILLE DES NOYAUX.

L'apparition d'un « Turgor nucléaire » au cours de l'acte sécrétoire est une réaction banale ; mais dans le cadre particulier de notre expérimentation, ce phénomène prend une telle amplitude qu'il nous incite à le considérer comme une manifestation nucléaire précoce des modifications importantes créées dans le métabolisme des cellules hépatiques.

NOYAUX PLISSÉS.

Dans une cellule glandulaire, lorsqu'il est en rapport avec une élaboration intense, ce phénomène est considéré comme destiné à augmenter la surface de contact entre le noyau et le cytoplasme. Si, dans les premiers jours de notre expérimentation, on peut ainsi expliquer la présence de nombreux noyaux plissés, plus tard au moment de l'apparition des nucléoles hypertrophiés, une grande partie de ces

noyaux correspondent à ceux qui ont expulsé dans le cytoplasme leur élaboration nucléolaire.

NOYAUX BOURGEONNANTS.

Ces anomalies révèlent, au même titre que les deux premières, l'existence de perturbations importantes dans le métabolisme nucléaire. Nous interpréterons les divisions amitotiques donnant naissance à un micro-noyau exempt de formations nucléolaires géantes comme un véritable acte de « désintoxication » du noyau.

NOYAUX A NUCLÉOLES HYPERTROPHIÉS.

Si la présence, en son intérieur, de nucléoles monstrueux et grimaçants caractérise le noyau de la cellule tumorale, nous verrons que cette structure est assez fréquente en dehors de ce cas bien connu et qu'elle correspond à une réaction pathologique banale du noyau de la cellule hépatique.

Ces nucléoles volumineux possèdent de l'A.R.N. en quantité variable, cependant vu leur taille considérable et leur nombre souvent élevé, il semble que l'on puisse avancer (bien que nous n'ayons effectué aucune mesure à l'histophotomètre) que cet A.R.N. n'a pu qu'augmenter par rapport aux noyaux normaux. Il est à noter que rien, dans la structure du cytoplasme, ne laisse prévoir l'existence de perturbations importantes dans son matériel basophile (à l'inverse des observations de PETRONELLI) ; nous ne pouvons donc rapporter à des besoins cytoplasmiques particulièrement importants cette exaltation de l'élaboration nucléolaire. Faut-il rendre responsable de ces phénomènes un ralentissement du métabolisme des phospholipides constaté par FLOCK E., BOLLMAN J., BERKSON J. (78), dont la répercussion, comme le pensent WILLIAMS M., KAUCHER M. (230), se manifesteraient initialement dans le noyau.

La présence de glycogène ou de lipides ne peut s'expliquer non plus par une défaillance cytoplasmique ; certaines cellules ont du glycogène ou des graisses dans leur noyau et n'en ont pas dans leur cytoplasme ; d'autres, au contraire, en renferment en abondance. Quelle que soit la cause de cette élaboration, son existence dans le nucléole apporte la preuve morphologique que ces différents métabolismes sont intimement liés et que le nucléole est capable de les réaliser sans l'intervention — du moins apparente — des éléments du cytoplasme.

Le noyau sécrète-t-il normalement des graisses et du glycogène ?

Chez nos animaux témoins, un examen attentif et systématique de nos préparations nous a permis de constater la présence, rare, certes, de « noyaux à graisses et à glycogène ». Leur existence, en dehors de toute expérimentation, prouve donc que, dans des conditions alimentaires normales, les causes favorisant l'apparition d'un tel phénomène peuvent être réunies. D'autre part, lorsqu'on examine attentivement les petits nucléoles de nos préparations de foie d'animaux, expérimentés ou non, on peut constater dans certains d'entre eux, après coloration par le M. Manus ou le Soudan, la présence de minuscules enclaves lipidiques ou glucidiques. MULON (162) dans les surrénales de mammifères, ABOIM A. (1) dans l'organe interrénal des Sélaciens, LEHNER J. (138), dans l'épithélium du sac vitellin de l'embryon de Taupe, signalent l'existence de lipides intranucléaires. Il ne peut s'agir là d'un processus dégénératif. ABOIM note, en effet, que ces noyaux ont, par ailleurs une structure normale. MORGAN G., MOWRY R. (160) en utilisant le microscope électronique, ont décelé l'existence de granulations glycogéniques souvent abondantes dans le noyau et, dans certains cas du moins, dans le nucléole des cellules hépatiques de l'homme. KURKIEWICZ T. (131) a montré également que, dans l'œuf d'*Axolotl* et de *Ciona intestinalis*, aux stades de 2, 4 et 8 blastomères, « les noyaux hypertrophiques contenant du glycogène sont ceux qui vont se diviser ». Il en conclut que « la fonction glycogénique du noyau est beaucoup plus générale qu'on ne le pense. Elle est propre aux cellules qui ont atteint le plus haut degré des possibilités créatrices et ne doit être nullement considérée comme la manifestation d'un état pathologique ». Nous pensons, pour notre part, que le noyau de la cellule hépatique peut élaborer du glycogène et des graisses dans des conditions normales, mais ce processus, est difficilement analysable avec des moyens d'investigations ordinaires. Nous ne savons pas quelle est l'ampleur de cette élaboration, ni à quoi elle correspond.

DÉTERMINISME DE CES MODIFICATIONS NUCLÉAIRES.

Ces différentes modifications, tant nucléaires que nucléolaires, se retrouvent dans des expérimentations ou des cas pathologiques divers. BRANDTS C. (29), FRANK A. (80), WEGELIN C. (229), BERG W. ont décrit, au cours des différents processus pathologiques, l'apparition de noyaux à graisse — faits également notés par GAULHOFER W. (85), BORÉLLI L. (21), dans diverses conditions expérimentales.

L'existence de « noyaux à glycogène » a été signalée par KRARUP N., IVERSEN P. (128) et plus particulièrement au

cours du diabète par ASKANAZY M., HUBSCHMANN P. (8), CAZAL P., MIROUZE J. (36). Récemment, enfin, CHIPPS M., DUFF R. (40) ont constaté, dans 140 cas pathologiques les plus divers, la présence de tels noyaux dans le foie. Ces auteurs pensent qu'il s'agit d'une manifestation nucléaire banale, mais méconnue, parce que non recherchée systématiquement.

JACQUEZ J., BIESELE J. (114), BOURG R. et coll. (23), PARMENTIER R. (180), COMPEL C. (90), VAN ROS G. (221), OETTLE A., HARRISON R. (174) dans les noyaux de spermatoïdes, HAREL J. (100), dans le foie, ont obtenu l'apparition de vésicules importantes à la suite d'injections de substances diverses ou de ligatures artérielles. Ces diverses constatations nous incitent à penser que les modifications observées par nous sont le résultat d'une action toxique de l'antithyroïde sur le noyau. Cette façon de voir est également celle de RACHMILEWITZ M., ROSIN A., DOLJANSKI F. (191, A.B.), WILSON J., LEDUC M. (231, A.), ROSIN A., TENENBAUM G., DOLJANSKI F. (198).

Il semble que, contrairement aux apparences, ces modifications soient bénignes puisqu'elles disparaissent rapidement lorsqu'on cesse toute expérimentation et que, même lorsque celle-ci se prolonge, elles tendent à régresser ou se stabilisent si tant est qu'on en peut juger par une expérimentation durant trois mois.

Que la nature et l'abondance des impuretés que renferme la thiourée utilisée joue un rôle dans le déterminisme de l'apparition et de l'importance de ces altérations, cela ne semble faire aucun doute et explique les résultats ou inconstants, ou inégaux dans leur intensité, que l'on observe en utilisant des thiourées d'origines diverses. Nous pensons que la fugacité et la bénignité de ces altérations, si impressionnantes pour l'anatomo-pathologiste, doivent être prises en considération lorsqu'il s'agit d'attribuer un rôle tumoral (BARR D., CORNELL V. (10), FITZHUGH O., NELSON A. (77), HAREL J. (100)) aux substances qui en sont responsables.

b) Action des antithyroïdiens sur le cytoplasme.

Nous admettons, avec PETRONELLI (183) que cette action répond à un double mécanisme : elle est certainement en rapport avec l'état de fonctionnement du noyau cellulaire mais elle résulte, également, de l'action de cette drogue sur les diverses glandes endocrines (et en particulier la thyroïde) et par contre coup des perturbations métaboliques entraînées par une telle action.

On pourra penser que nous sommes bien présomptueux de vouloir ainsi dissocier les modifications cytoplasmiques

et nucléaires, alors que nous avons prétendu montrer que la physiologie de ces deux éléments cellulaires est étroitement associée. Deux faits, cependant, nous y incitent : d'une part, la discordance que nous avons déjà signalée entre la structure du noyau et celle du cytoplasme, rien dans la structure de ce dernier ne permet de prévoir ou d'expliquer l'existence de volumineux nucléoles à graisse ou à glycogène ; d'autre part, que les lésions nucléolaires soient généralisées ou rares, nous avons toujours constaté une variation analogue des enclaves cytoplasmiques au cours de notre expérimentation.

Nous rappellerons les travaux de DE GASPÉRIS A. (84), MANDEL L., JACOB M., MANDEL P. (146, B.C.) qui, dans le foie pour le premier, dans la rate pour le second, signalent une augmentation des A.R.N. après traitement par les antithyroïdiens. PETRONELLI A. (183), à l'inverse, constate que l'A.R.N. de la cellule hépatique diminue après action du méthylthiouracile, ce résultat ayant comme conséquence une diminution importante des oxydations cellulaires.

Rappelons rapidement que nos observations confirment celles de MAY L., MOSELY R., FORBES J. (155) ; DESCLAUX P., SOULAIRAC et coll. (58). Dans les premiers jours, diminution rapide du glycogène intra-cellulaire qui, après un temps variable suivant l'antithyroïdien ou la dose utilisé, retrouve et dépasse son taux initial (sauf dans notre expérimentation à 500 mg. de thiourée pour 100 g. de ratigène ; disparition des lipides que, contrairement à DESCLAUX, nous n'avons pas vu réapparaître. Des résultats obtenus par GUALANDI G., CAMPANA C. (94), on attribuerait au thiouracile une action préventive contre la stéatose expérimentale chez le rat. De l'examen de nos images cytologiques, on serait tenté d'admettre, comme ASCHKENASY A., ROLLAND G. (7), un ralentissement du métabolisme des protéines (action d'épargne). Nous signalerons également que KROON D. (130), constate une diminution de la phosphatase alcaline du foie après action du méthylthiouracile, qui empêcherait également la transformation du carotène en vitamine A (KELLEY B., DAY H.) (122).

De nos travaux sur les antithyroïdiens, nous pouvons apporter plusieurs faits précis, de portée générale.

Nous pouvons affirmer que si, en dehors de CASPERSSON et de ses élèves, l'on admet généralement que l'A.R.N. élaboré dans le nucléole peut passer, par diffusion, dans le cytoplasme, les nombreuses images que nous avons vues d'ouverture des parois nucléaire et nucléolaire, accompagnée d'expulsion intra-cytoplasmique du contenu nucléolaire, nous prouvent que ce processus peut également exister. Il est possible qu'il se réalise normalement, mais

alors la petitesse des nucléoles, jointe à la difficulté d'interprétation des images, rendent son étude impossible avec nos moyens habituels d'investigation.

L'élaboration, dans le nucléole, de lipides et de glycogène, et sans doute la restitution en son intérieur de l'A.R.N. par ce matériel, apportent la preuve que le noyau et plus précisément le nucléole et l'A.R.N. qu'il contient jouent un rôle actif dans ces métabolismes, faits confirmés par la biochimie.

L'injection de thyroxine, menée parallèlement à un régime antithyroïdien-ratigène, rétablit — plus ou moins parfaitement sans doute — le déséquilibre endocrinien primitivement créé.

L'exagération des métabolismes se traduit par des images d'hyperactivité cellulaire : les enclaves glycogéniques disparaissent rapidement et, à quelques détails près, l'allure de la cellule hépatique se rapproche de celle de la cellule normale. Cependant, un fait est très intéressant pour nous : l'exaltation des métabolismes crée une polarisation spéciale du matériel basophile et mitochondrial. La grande régularité et la généralisation de ce phénomène qui, chez les animaux-témoins, ne fait que s'ébaucher dans la zone périportale, nous incite à penser qu'il s'agit là d'une structure fonctionnelle particulière associant intimement dans les processus d'élaboration cellulaire chondriomes et microsomes. Elle est la preuve que, comme le signalait BRACHET, la répartition des microsomes dans le cytoplasme cellulaire est en rapports étroits avec les élaborations.

CONCLUSIONS

Nos études sur la digestion hépatique nous ont permis de constater l'existence de variations cycliques du noyau et de l'ergastoplasme ou matériel basophile au cours de l'activité cellulaire.

Dans le cytoplasme de la cellule au repos, l'A.R.N., existant à l'état de microsomes, se présente sous l'aspect de mottes peu nombreuses résultant sans doute de l'agré-gation de ces micro-éléments. Il est d'autant plus dispersé que l'activité élaboratrice de la cellule est intense. Cette variation fonctionnelle s'intègre donc dans le cadre de celles décrites par R. NOËL dans le lobule hépatique.

Cette dispersion n'est pas due à un simple phénomène mécanique, elle concourt à augmenter les rapports que l'on sait certains entre les microsomes et les autres éléments cellulaires, en particulier le chondriome.

Dans le noyau, qui est le siège de variations morphologiques au cours de la sécrétion, l'A.R.N. s'élabore dans le nucléole qui se multiplie activement. Cet A.R.N. passe ensuite dans le cytoplasme au fur et à mesure des besoins cellulaires.

L'emploi d'antithyroïdiens de synthèse et de thyroxine nous a permis, grâce aux anomalies que nous avons obtenues dans les cellules :

— De confirmer le rôle important joué par le noyau et, en particulier, par le nucléole dans la plupart des élaborations cellulaires.

— De constater que ces élaborations peuvent se faire directement, dans le noyau qui a donc à sa disposition tous les éléments de synthèse nécessaires.

— D'affirmer la possibilité, pour l'A.R.N. du nucléole ou des produits de son métabolisme, de passer par « effraction » des membranes nucléolaire et nucléaire, directement dans le cytoplasme ambiant.

— De faire apparaître une structure polarisée des A.R.N. et du chondriome qui apporte un argument de très grande valeur à la conception du système élaborateur « chondriome-microsomes ».

Enfin, différents problèmes, tels que la répartition des enclaves glucidiques et leur signification possible, certains points du fonctionnement du lobule hépatique, la nature des noyaux à nucléoles monstrueux, à graisse ou à glycogène, ont été abordés.

Le Doyen,

H. HERMANN

Le Président de la Thèse,

R. NOËL

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 20 Mars 1954.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABOIM A. — *Arch. portug. Sc. Biol.*, **7**, 89, 1944-45.
2. AFANASSIEF M. — *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, **30**, 85, 1883.
3. ALLARA E. — A) *Bull. Histol. Appl.*, **26**, 27, 1949. — B) *Arch. Ital. Anat. Embr.*, **57**, 186, 1952.
4. ANDREASSI G. — *C. R. Assoc. Anat.*, **53**, 3, 1948.
5. ARON M. — *C. R. Assoc. Anat.*, **1923**, 47.
6. ASCHKENASY A., MIGNOT J. — *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 206, 1946.
7. ASCHKENASY A., ROLLAND G. — *Ann. Endocrin.*, **12**, 14, 1951.
8. ASKANAZY M., HUBSCHMANN P. — *Zentralbl. f. Pathol.*, **18**, 641, 1907.
9. BAREILLIER G., GAJIN G. — *Ann. Anat. Pathol.*, **15**, 426, 1938.
10. BARR D., CORNELL V. — *Bull. Acad. Med.*, N. V., **24**, 287, 1948.
11. BENOIT J. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **85**, 946, 1921. — B) *Bull. Histol. Appl.*, **2**, 78, 1925. — C) *Th. Médecine, Strasbourg*, 1925.
12. BENSLEY R. — A) *Anat. Rec.*, **69**, 341, 1937. — B) *Science*, **96**, 388, 1942.
13. BENSLEY R., GERSH I. — *Anat. Rec.*, **57**, 369, 1933.
14. BERG W. — A) *Anat. Anz.*, **42**, 251, 1912. — B) *Arch. Mikr. Anat.*, **96**, 54, 1922. — C) — *Z. f. Mikr. Anat. Forsch.*, **35**, 146, 1934.
15. BERNHARD W., GAUTHIER A., OBERLING C. — *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 566, 1951.
16. BERNARD W., HAGUENAU F., OBERLING C. — *Experientia*, **8**, 558, 1952.
17. BOELS, W. — *C. R. Assoc. Anat.*, **39**, 448, 1952.
18. BOIVIN, A. — *C. R. Soc. Biol.*, **142**, 1258, 1948.
19. BOIVIN A., VENDRELY, R. — *Experientia*, **3**, 32, 1947.
20. BOIVIN A., VENDRELY R., TULASME R. — *Exp. Cell. Res.*, **1** suppl. 1, 208, 1949.
21. BORELLI L. — *Z. f. Zellforsch.*, **12**, 470, 1931.
22. BORSOOK H., DEASY C., HAAGEN-SMIT A., KEIGHLEY G., LOWY P. — *Fed. proceed.*, **9**, 154, 1950.
23. BOURG R., VAN MEENSEL F., GOMPEL C. — *Ann. Endocrin.*, **13**, 195, 1952.
24. BOUIN M. et P. — *Bibliogr. Anat.*, **6**, 1, 1898. — **6**, 53, 1898.
25. BOURNE G. — *Austrl. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **13**, 239, 1935.

26. BRACHET J. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **133**, 88, 1940. — B) *Enzym.*, **10**, 87, 1941. — C) *Arch. Biol.*, **53**, 207, 1942. — D) Le rôle des acides nucléiques dans la vie de la cellule et de l'Embryon. *Actualités Biochimiques*, Masson, Paris, 1952.
27. BRACHET J., JEENER R. — *Enzym.*, **13**, 196, 1944.
28. BRACHET J., JEENER R., ROSSEEL M., THONET L. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **28**, 460, 1946.
29. BRANDTS C. — *Ziegl. Beitr. f. path. Anat.*, **45**, 357, 1909.
30. BURGHGREAVE P. — *Bull. Histol. Appl.*, **10**, 13, 1933.
31. CALDWELL P., MACKOR E., HINSHELWOOD (Sir Cyril). — *J. Chem. Soc.*, Londres, 3151, 1950.
32. CAMPBELL R., KOSTERLITZ M. — A) *J. of Physiol.*, **12 P.**, 106, 1947. — B) *Bioch. Biophys. Acta.*, **8**, 664, 1952. — C) *Science*, **115**, 84, 1952. — D) *J. of Endocrin.*, **9**, 45, 1953.
33. CASPERSSON T. — A) *J. roy. Micros. Soc.*, **60**, 8, 1940. — B) *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, 127, 1947. — C) *Naturwiss.*, **28**, 33, 1941. — D) *Cell. Growth and cell function*, Norton (N. Y.) 1950.
34. CASPERSSON T., HOLMGREN H. — *Anat. Anz.*, **79**, 53, 1934.
35. CASPERSSON T., SCHULTZ J. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **26**, 507, 1940.
36. CAZAL P., MIROUZE J. — A) *Presse Méd.*, **58**, 1077, 1950. — B) *Presse Méd.*, **59**, 571, 1951.
37. CHANTRENNE H. — *Bioch. Biophys. Acta.*, **1**, 437, 1947.
38. CHARGRAFF E. — *Experientia.*, **6**, 201, 1950.
39. CHEVREMONT M., FREDERIC J. — *C. R. Ass. Anat.*, **38**^e réunion, 268, 1951.
40. CHIPPS H., DUFF G. — *Am. J. Path.*, **18**, 645, 1942.
41. CLAUDE A. — A) *Science*, **87**, 467, 1938. — B) *Biol. Symp.*, **10**, 111, 1943.
42. POTTER V. — *J. Exper. Méd.*, **77**, 345, 1943.
43. CLAVERT J. — A) *C. R. Assoc. Anat.*, **36**, 121, 1949. — B) *C. R. Assoc. Anat.*, **38**, 278, 1951.
44. CLAVERT J., RANDAVEL C. — *C. R. Soc. Biol.*, **141**, 1258, 1947.
45. CORWIN W. — *Am. J. Pathol.*, **16**, 675, 1940.
46. COURRIER. — *C. R. Soc. Biol.*, **85**, 941, 1921.
47. COUTEAUX, BARGETON M. — *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 880, 1950.
48. COWDRY E. — A) *Am. J. of pathol.*, **19**, 423, 1916. — B) *Am. Naturalist.*, **60**, 157, 1926.
49. CRAMPTON C., HAUROWITZ F. — *Science*, **112**, 300, 1950.
50. CURDY Mc M. — *J. of Morph.*, **64**, 9, 1939.
51. DAVIDSON J., WAYMOUTH C. — A) *Proc. Roy. Soc. Edim.*, **62**, 96, 1944. — B) *Bioch. J.*, **38**, 379, 1944.
52. DAVIDSON J., LESLIE I., WAYMOUTH C. — *Bioch. J.*, **44**, 5, 1949.
53. DAVIDSON J., LESLIE I. — *Cancer Res.*, **10**, 587, 1950.
54. DEANE H. — A) *Anat. Rec.*, **84**, 171, 1942. — B) *Anat. Rec.*, **88**, 39, 1944. — C) *Anat. Rec.*, **88**, 161, 1944. — D) *Am. J. Anat.*, **78**, 227, 1946.
55. DEANE H., NESBETT, F., HASTINGS, A. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **63**, 401, 1946.
56. DELUCA H., ROSSITE R., STRICKLAND K. — *Bioch. Journ.*, **55**, 193, 1953.

57. DENTON R., IVY A. — *Am. J. of Physiol.*, **152**, 460, 1948.
58. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., TEYSSEYRE J., BROCHERION J. — *C. R. Soc. Biol.*, **143**, 368, 1949.
59. DESCLAUX P., SOULAIRAC A., GUYON L., TEYSSEYRE J. — *C. R. Soc. Biol.*, **144**, 677, 1950.
60. DIXON C. — *Anat. Rec.*, **106**, 188, 1950.
61. DROCHMANS P. — *C. R. Assoc. Anat.*, **51**, 156, 1947.
62. DUMEZ R. — *La cellule*, 437, 1901.
63. EGER W. — *Virch. Arch.*, **309**, 607, 1942.
64. EKMÁN C., HOLMGREN H. — *Anat. Rec.*, **104**, 189, 1949.
65. EKER R., EFSKINA L. — *Acta pathol. Microb. Scand.*, **21**, 609, 1944.
66. ELMAN R., HEIFETZ C. — *J. of Exp. Med.*, **73**, 417, 1944.
67. ELSON D., CHARGAFF E. — *Fed. Proc.*, **10**, 180, 1951.
68. ELY J., ROSS M. — A) *Anat. Rec.*, **104**, 1, 1949. — B) *Science*, **114**, 70, 1951.
69. EMBERGER L. — *Bull. Histol. Appl.*, **2**, 369, 1925.
70. ENGEL A. — *Arch. f. Zellforsch.*, **2**, 121, 1909.
71. EPHRUSSI B., HOTTINGUER H. — *Nature*, **166**, 956, 1930.
72. FAIRLEY J., SEAGRAN H., LORING H. — *Fed. Proc.*, **9**, 169, 1950.
73. FARRANI J., ROBERTSON R., WILKINS M. — *Nature*, **171**, 401, 1953.
74. FAUTREZ J., FAUTREZ-FIRLEFYN N. — *C. R. Soc. Biol.*, **147**, 351, 1953.
75. FEYEL TH. — *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 575, 1938.
76. FIORISI S. — *Arch. Ital. Anat.*, **47**, 554, 1942.
77. FITZHUGH O., NELSON A. — *Science*, **108**, 626, 1948.
78. FLOCK E., BOLLMAN J., BERKSON J. — *Am. J. of Physiol.*, **155**, 402, 1948.
79. FONTAINE M., BARADUC M., HATEY J. — *C. R. Soc. Biol.*, **147**, 214, 1953.
80. FRANK A. — *Verhandl. deutsch. Pathol. Gesellsch.*, **20**, 195, 1925.
81. FREDEIC J. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 1913, 1951. — B) *C. R. Assoc. Anat.*, **39**, 111, 1952. — C) *Acta Anat.*, **15**, 42, 1952.
82. GAETANI G., DE SPILOGON G., NEGRI L. — *Arch. Ital. Anat. Istol. patol.*, **21**, 3, 1948.
83. GARNIER A. — *J. de l'Anat. et de la Physiol.*, **36**, 22, 1900.
84. GASPERI A. DE. — *Biol. Latina*, **4**, 1951.
85. GAULHOFER W. — *Acta Neerl. Morph.*, **4**, 271, 1941.
86. GENDRE H. — *Thèse de Médecine*, Lyon, 1938.
87. GIROUD A. — *Arch. Anat. Microsc.*, **21**, 2, 1925.
88. GITLIN D., LANDING B., WHIPPLE A. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **78**, 631, 1951.
89. GOMORI G., GOLDNER M. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **66**, 163, 1947.
90. GOMPEL C. — *Rev. Belge Pathol.*, **22**, 85, 1952.
91. GRAFFLIN A., MARBLE A., SMITH R. — *Anat. Rec.*, **81**, 495, 1941.
92. GRAUBNER E. — *Bull. Histol. Appl.*, **10**, 214, 1933.
93. GRESCHIK. — *Anat. Anz.*, **48**, 427, 1915.
94. GUALANDI G., CAMPANA C. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **23**, 774.
95. GUBERNIEV N., KOVIREV I. — *Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R.*, **68**, 889, 1949.

96. GUIEYSSE-PÉLISSIER. — *Rev. Gén. Sci.*, 1909.
97. HADJIOLOFF A. — *Bull. Histol. Appl.*, **6**, 221, 1929.
98. HAMMARSTEN E. — *Ciba sympos.*, 203, 1951.
99. HAMMERLING J. — *Z. Naturforsch.*, **1**, 337, 1946.
100. HAREL J. — *Bull. Assoc. Fr. Etude du Cancer*, **40**, 68, 1953.
101. HARMAN J., OSBORNE V. — *J. Exp. Med.*, **98**, 81, 1953.
102. HARRISON M. — *Bioch. J.*, **55**, 204, 1953.
103. HAVET J. — *La Cellule*, **46**, 181, 1937.
104. HENRY A. — *Bibliogr. Anat.*, 1897-1898.
105. HIGGINS G., BERKSON M. J. et FLOCK E. — *Am. J. Physiol.*, **105**, 177, 1933.
106. HIROTO-NAORA. — *Sciences*, **114**, 279, 1951.
107. HOGEBOOM G., CLAUDE A., HOTCHKISS R. — *J. Biol. Chem.*, **165**, 615, 1946.
108. HOGEBOOM G., SCHNEIDER W., PALLADE G. — A) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **65**, 320, 1947. — B) *J. Biol. Chem.*, **172**, 619, 1948.
109. HOGEBOOM G., SCHNEIDER W. — A) *J. Nat. Canc. Inst.*, **10**, 983, 1950. — B) *Science*, **113**, 355, 1951. — C) *J. Biol. Chem.*, **194**, 513, 1952.
110. HOLMGREN N. — *Anat. Anz.*, **22**, 225, 1902.
111. HOLSCHER B., BOEKH E., HARDEGG W. — *Pflüg. Arch.*, **251**, 98, 1949.
112. HOVASSE R. — *C. R. Assoc. Anat.*, **39**, 3, 1952.
113. HUSEBY R., BARNUM C. — *Arch. Bioch.*, **26**, 187, 1950.
114. JACQUEZ J., BIESELE J. — *Anat. Rec.*, **109**, 699, 1951.
115. JAFFE E., HUMPHREYS E. — *Arch. Path.*, **47**, 411, 1949.
116. JEENER R. — *C. R. Soc. Biol.*, **140**, 1103, 1946.
117. JEENER R., SZAFARZ D. — *Arch. Bioch.*, **26**, 54, 1950.
118. JOYET-LAVERGNE Ph. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **98**, 501, 1928. — B) *C. R. Soc. Biol.*, **98**, 567, 1928.
119. KASTERT. — *Virchows Arch.*, **302**, 728, 1938.
120. KATER J., SMITH D. — *Anat. Rec.*, **52**, 55, 1932.
121. KELLER E. — *Fed. proced.*, **10**, 206, 1951.
122. KELLEY B., DAY H. — *J. Biol. Chem.*, **175**, 863, 1948.
123. KOIRANSKY E. — *Anat. Anz.*, **25**, 435, 1904.
124. KORENCHEVSKY V. — *J. Pathol. Bact.*, **52**, 341, 1941.
125. KOSTERLITZ H. — A) *J. Physiol.*, **105**, 11, 1946. — B) *J. Physiol.*, **106**, 194, 1947.
126. KOSTERLITZ H., CRAMB J. — A) *J. Physiol.*, **102**, 18, 1943. — B) *Nature*, **154**, 207, 1944.
127. KOSTERLITZ H., CAMPBELL M. — *J. Physiol.*, **104**, 168, 1943.
128. KRARUP N., IVERSEN P. — *Acta Med. Scand.*, **105**, 433, 1940.
129. KREMER J. — A) *Anat. Anz.*, **75**, 132, 1932. — B) *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.*, **33**, 485, 1933.
130. KROON D. — *Acta Endocrin. Danem.*, **2**, 227, 1949.
131. KURKIEWICZ T. — *C. R. Soc. Biol.*, **104**, 616, 1930.
132. LAGERSTEDT S. — A) *Acta Anat.*, **2**, 392, 1947. — B) *Id.*, **3**, 84, 1947. — C) *Id.*, **3**, 190, 1947. — D) *Id.*, **3**, 265, 1947. — E) *Id.*, **5**, 217, 1948. — F) *Id.*, **7**, 116 suppl., 1949.
133. LAUNOY. — *Th. Sciences*, Paris, 1903.
134. LAZAROW A. — *Anat. Rec.*, **84**, 31, 1942.

135. LEATHEM J., HOWELL. — *Anat. Rec.*, **106**, 216, 1950.
136. LEBLOND C. — *Th. Méd.*, Paris, 1934.
137. LEDUC E. H. — *Anat. Rec.*, **101**, 673, 1948.
138. LEHNER J. — *Anat. Anz.*, **46**, 1914.
139. LEUCHTENBERGER C., VENDRELY R. et C. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, U.S.A., **37**, 33, 1951.
140. LEUTHARDT F., MÜLLER A. — *Experientia*, **4**, 12, 1948.
141. LISON L. — *Histochimie et Cytochimie animales*. Gauthier-Villars, Paris, 1953.
142. LISON L., VOKAER R. — *Ann. Endocrin.*, **10**, 66, 1949.
143. LOEPER M., LEMAIRE A. — *C. R. Soc. Biol.*, **103**, 209, 1930.
144. MAECHI G. — *Arch. Ital. Anat. Embryol.*, **56**, 39, 1951.
145. MANCINI R. — *Anat. Rec.*, **101**, 149, 1948.
146. MANDEL P., JACOB M., MANDEL L. — A) *C. R. Acad. Sci.*, **229**, 1370, 1949. — B) *C. R. Soc. Biol.*, **145**, 1233, 1951. — C) *Experientia*, **8**, 426, 1952.
147. MANUS Mc. — *Am. J. Pathol.*, **24**, 643, 1948.
148. MARRIAN D. — *Bioch. J.*, **51**, 1 P., 1952.
149. MARSHAK A. — A) *J. cell. comp. physiol.*, **32**, 381, 1948. — B) *J. Biol. chem.*, **189**, 607, 1951.
150. MARSHAK A., CALVET F. — *J. cell. comp. physiol.*, **34**, 451, 1949.
151. MARTIN J. P., CROIZAT P., GUICHARD A. — *Bull. Histol. Appl.*, **7**, 111, 1930.
152. MARTIN R. — *Th. Médecine*, Nancy, 1948.
153. MARTINELLI. — *Arch. Ital. Biol.*, **31**, 1899.
154. MATHEWS. — *J. of Morphol.*, **15**, suppl. 171, 1899.
155. MAY L., MOSELEY R., FORBES J. — *Endocrin.*, **38**, 147, 1946.
156. MAZIA D., HIRSHFIELD H. — *Science*, **112**, 297, 1950.
157. MILLETTI M. — *Arch. Ital. Anat. Embryol.*, **38**, 209, 1937.
158. MIRSKY A., POLLISTER A. — *Biol. Sympos.*, **10**, 247, 1943.
159. MONTGOMERY. — *J. of Morphol.*, **15**, 265, 1898.
160. MORGAN C., MOWRY R. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **76**, 850, 1951.
161. MULNARD J. — A) *C. R. Assoc. Anat.*, **35**, 301, 1948. — B) *Id.*, **36**, 510, 1949.
162. MULON. — *C. R. Acad. Sci.*, **139**, 26, 1904.
163. MUNTWYLER E., SEIFTER S., HARKNESS D. — *J. Biol. Chem.*, **184**, 181, 1950.
164. NAORA H., SIBATANI A. — *Bioch. Biophys. Acta*, **9**, 582, 1952.
165. NICOLAJ P. — *Arch. Ital. Anat.*, **46**, 331, 1942.
166. NOËL R. — *Th. Sciences*, Paris, 1922.
167. NOËL R., DROUIN M. — A) *C. R. Assoc. Anat.*, **39**, 68, 1951. — B) *Arch. Anat. Histol. Embryol.*, **34**, 329, 1951-1952. — C) *C. R. Assoc. Anat.*, 1953 (sous presse).
168. NOËL R., PAILLOT A. — *Bull. Histol. Appl.*, **5**, 2, 1928.
169. NOËL R., PAILLOT G. — *Bull. Histol. Appl.*, **10**, 169, 1933.
170. NORDMANN J., GAUCHERY O. — *Experientia*, **8**, 22, 1952.
171. NYS A., AUBERT X., DUVE C. DE. — *Bioch. J.*, **45**, 245, 1949.
172. OBERLING C., BERNHARD W., FEBURE H., HAREL J. — *C. R. Assoc. Anat.*, **39**, 667, 1952.
173. OBERLING C., BERNHARD W., GAUTIER A., HAGUENAU F. — *Presse Médicale*, **61**, 719, 1953.

174. OETTL A., HARRISON R. — *J. pathol. and Bact.*, **64**, 273, 1952.
175. OPIE E. — *J. exp. Med.*, **84**, 91, 1946.
176. OPIE E., LAUVIN G. — *J. Exp. Med.*, **84**, 107, 1946.
177. PACAUD A. — *Bull. Histol. Appl.*, **26**, 153, 1949.
178. PALLADE G. — *Anat. Rec.*, **114**, 427, 1952.
179. PALLOT G. — *Z. f. Zellforsch.*, **29**, 234, 1939.
180. PARMENTIER R. — *Rev. belge Pathol.*, **22**, 1, 1952.
181. PASTEELS J., LISON L. — A) *C. R. Assoc. Anat.*, **37**, 375, 1950. — B) *C. R. Acad. Sci.*, **230**, 780, 1950. — C) *Id.*, **236**, 236, 1953.
182. PEREY M., MANDEL P., JACOB M., MANDEL L. — *C. R. Acad. Sci.*, **237**, 580, 1953.
183. PETRONELLI A. — *Boll. Inst. Serot. Milan.*, **38**, 150, 1949.
184. PIROZYNSKI W., BERTALANFFY (VON L.). — A) *J. of Pathol.*, **54**, 450, 1952. — B) *Acta Anat.*, **19**, 1, 1953.
185. POLICARD A., NOËL R. — *C. R. Soc. Biol.*, **86**, 118, 1922.
186. POTTER V., RECKNAGEL R., HURLBERT R. — *Fed. Proceed.*, **10**, 646, 1951.
187. POTTER V., LYLE G., SCHNEIDER W. — *J. Biol. chem.*, **190**, 293, 1951.
188. PRENANT A. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **49**, 147, 1897. — B) *J. de l'Anat. et Physiol.*, **34**, 657, 1898. — C) *Id.*, **35**, 52, 169, 408, 618, 1899.
189. PRICE J., MILLER E., MILLER J. — *J. Biol. chem.*, **173**, 345, 1948.
190. PRZYLECKI S., MAJMIN R. — *Bioch. Zeitschr.*, **271**, 168, 1934.
191. RACHMILEWITZ M., ROSIN A., DOLJANSKI L. — A) *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **66**, 153, 1947. — B) *Am. J. Pathol.*, **26**, 937, 1950.
192. RANDAVEL C. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **142**, 235, 1948. — B) *Id.*, **142**, 394, 1948.
193. REGAUD CL. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **53**, 616, 1901. — B) *Id.*, **54**, 19, 1902.
194. REGAUD CL., POLICARD A. — *C. R. Soc. Biol.*, **53**, 470, 1901.
195. RICH A., BERTHRONG M. — *Bull. J. Hopsk. Hosp.*, **85**, 327, 1949.
196. ROBERTIS E. DE. — A) *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 158, 1938. — B) *Id.*, **130**, 299, 1939.
197. ROBERTSON R., WILKINS M. — (In BOURNE H.).
198. ROSIN A., TENENBAUM E., DOLJANSKI F. — *Anat. Rec.*, **111**, 239, 1951.
199. SCHNEIDER W., CLAUDE A., HOGEBROOM G. — *Bioch. J.*, **172**, 451, 1948.
200. SCHNEIDER W., POTTER R. — *Bioch. J.*, **177**, 893, 1949.
201. SCHNEIDER W., HOGEBROOM G. — A) *J. Nat. Cancer Inst.*, **10**, 969, 1950. — B) *Id.*, **10**, 977, 1950.
202. SCHOENHOLZER G. — *Beitr. Pathol. Anat.*, **97**, 526, 1936.
203. SCHRÖTER G. — *Zeit. f. Zellforsch. Mikr. Anat.*, **26**, 481, 1937.
204. SHAN MC. W., MEYER R. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **71**, 407, 1949.
205. SHAVER J. — *Journ. Cyto. Embryol. Belgo-Nerl.*, **61**, 1949.
206. SIBATANI A. — *Cytologia Jap.*, **14**, 187, 1949.
207. SIEKEWITZ P., ZACMENIK P. — *Fed. proced.*, **10**, 246, 1951.
208. SMELLIE R., INDOE MC. W. — *Bioch. J.*, **52**, 1952.
209. STEFFENS H. — *Anat. Rec.*, **81**, 243, 1941.
210. STEINERT M. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **33**, 549, 1951.

211. STOWEL R., LEE C., TSUBOI K. — *Am. J. Pathol.*, **25**, 799, 1949.
212. STRICH H. — *Zeitschr. Naturfors.*, **6**, 259, 1951.
213. ZYOZO-OSAWA Y., HAYASHI. — *Science*, **118**, 84, 1953.
214. SZAFARZ D. — *Bioch. Biophys. Acta.*, **6**, 562, 1951.
215. THBOHARI A. — *C. R. Soc. Biol.*, **51**, 341, 1899.
216. THOMSON R., HEAGY F., HUTCHISON W., DAVIDSON, J. — *Bioch. J.*, **53**, 461, 1953.
217. TURCHINI J., CASTEL P., KHAU VAN KIEN. — *Bull. Histol. Appl.*, **21**, 124, 1944.
218. TURCHINI J., KHAU VAN KIEN L. — A) *C. R. Assoc. Anat.*, **36**, 671, 1949. — B) *C. R. Assoc. Anat.*, **37**, 501, 1950.
219. VAN GEHUCHTEN. — *Anat. Anz.*, **6**, 12, 1891.
220. VALLESI R. — *Arch. Ital. Anat. Embryo.*, **57**, 315, 1952.
221. VAN ROS G. — *C. R. Soc. Biol.*, **147**, 547, 1953.
222. VENDRELY C. — A) *Arch. Anat. Embryol.*, **33**, 113, 1950. — B) *C. R. Acad. Sci.*, **230**, 333, 1950. — C) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **32**, 427, 1950.
223. VER EECKE. — *Arch. Biol.*, **13**, 61, 1893.
224. VIALATTE Ch., DROUIN M. — *Bull. Histol. Appl.*, **25**, 145, 1948.
225. VIGIER. — *Th. Médecine*, Paris, 1900.
226. VOGT O. et C. — *Biol. Zentralbl.*, **65**, 611, 1946.
227. WACHSTEIN M., MEISEL E. — *Science*, **115**, 652, 1952.
228. WAJZER J. — *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 1119, 1939.
229. WEGELIN C. — *Verhand. deutsch. pathol. Gesellsch.*, **23**, 519, 1928.
230. WILLIAMS, KAUCHER M. — *J. Biol. Chem.*, **160**, 227, 1945.
231. WILSON J., LEDUC H. — A) *Anal. Rec.*, **100**, 724, 1948. — B) *Anal. Rec.*, **105**, 498, 1949.
232. ZACKS S., WELSH J. — *Am. J. Physiol.*, **165**, 620, 1951.
233. ZOLLINGER H. — *Experientia*, **6**, 14, 1950.

REVUES GÉNÉRALES D'HISTOCHIMIE

- BOURNE H. — *Cytology and cell. physiologie*. Clarendon Press Oxford, 1948.
- BRACHET J. — *Embryologie Chimique*. Masson Paris, 1947. — *Le rôle des A.C. nucléiques dans la vie des cellules et de l'embryon*. Masson, Paris, 1952.
- DALCQ A. — *Initiation à l'embryologie générale*. Masson, Paris, 1952.
- LISON L. — *Histochimie animale*. Gauthier-Villars, Paris, 1936-1953.
- ROSSI F. — *Rapport 41^e réunion des Anatomistes*. Gênes, 1954.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — <i>Généralités</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Le cytoplasme de la cellule hépatique et ses enclaves. Variations physiologiques et expé- rimentales</i>	15
CHAPITRE III. — <i>Le noyau de la cellule hépatique. Variations physiologiques et expérimentales</i>	35
CHAPITRE IV. — <i>Participation du noyau, de la subs- tance basophile, du chondriome aux élaborations cellulaires</i>	43
CHAPITRE V. — <i>Discussion des résultats obtenus</i>	59
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	69

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX (Ain) — J. PATISSIER
